

Zusammenfassende Dokumentation

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Daratumumab

Vom 3. Februar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	40
4.	Verfahrensablauf	40
5.	Beschluss	42
6.	Anhang	67
6.1	1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	67
В.	Bewertungsverfahren	82
1.	Bewertungsgrundlagen	82
2.	Bewertungsentscheidung	82
2.1	1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	82
2.2	2 Nutzenbewertung	82
c.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	83
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	84
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	89
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	90
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben offenlegungserklärung	
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	92
5.′	1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	92
5.2	2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)	150

	5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM),	
		German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	. 162
	5.4	Stellungnahme der Amgen GmbH	. 199
	5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	. 208
	5.6	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	. 216
	5.7	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	. 227
	5.8	Stellungnahme der Roche Pharma AG	. 236
	5.9	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	. 244
D.		Anlagen	250
	1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	. 250
	2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	. 264

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 folgende 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 (Darzalex) wurde am 1. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Daratumumab 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.

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Daratumumab mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen

einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Daratumumab Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 21. Juni 2021 hat Daratumumab die Zulassung für ein 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 (ABI. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Juli 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem neuen Anwendungsgebiet ("[...] in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben") eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2021 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:

Zusammenfassende Dokumentation

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.02.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- b1) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien,</u> <u>darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- b2) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien,</u> <u>darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

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 oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

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 nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

zu 1. Neben Daratumumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:

Belantamab-Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Interferon alfa-2b, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor und Vincristin.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Panobinostat Beschluss vom 17. März 2016
 - Pomalidomid Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
 - Elotuzumab Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
 - Ixazomib Beschluss vom 6. Juli 2017
 - Carfilzomib Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
 - Daratumumab Beschluss vom 15. Februar 2018
 - Belantamab-Mafodotin Beschluss vom 4. März 2021
 - Isatuximab Beschluss vom 4. November 2021
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der "Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V" dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie").

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die vorliegende Therapiesituation wird es auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz zu den jeweiligen relevanten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den folgenden Patientengruppen vorzunehmen:

a) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren</u>

Gemäß Zulassungsstatus und zugrundeliegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits eine Vortherapie erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Lenalidomid, Elotuzumab und Daratumumab abgestellt.

Vor dem Hintergrund, dass die vorliegende Patientenpopulation eine Refraktärität gegenüber Lenalidomid aufweist, kommen Lenalidomid sowie Lenalidomid-haltige Kombinationstherapien nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen Bortezomib + Dexamethason und Bortezomib + Doxorubicin (pegyliert, liposomal) weiterhin, d.h. auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien dagegen nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Für die Zweifach-Kombinationstherapie Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib + Dexamethason festgestellt. Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021), weshalb diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.

In der Nutzenbewertung zur Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib und Dexamethason ausgesprochen. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2022 befristet.

Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patientinnen und Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden. Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt ist, da sich keine relevanten Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten zeigten. Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, und Selinexor sowie die CAR-T-Zelltherapie Idecabtagen Vicleucel sind entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens zwei oder mehr vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Therapieoptionen werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Entsprechend der Empfehlung aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, die Kombinationen von Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Bortezomib mit Dexamethason, Carfilzomib mit Dexamethason oder Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

und

b2) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene</u>
<u>Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben</u>
und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Gemäß Zulassungsstatus und zugrunde liegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits zwei Vortherapien erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Ixazomib, Lenalidomid, Panobinostat und Pomalidomid abgestellt.

In der Nutzenbewertung zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason konnte mit Beschluss vom 17. März 2016 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, festgestellt werden. Für Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor, wurde mit Beschluss vom 16. Dezember 2021 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

Zudem wurde für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason festgestellt.

Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021). Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Ebenfalls mit Beschluss vom 15. Februar 2018 wurde für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ausgesprochen.

In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason konnte mit Beschluss vom 6. Juli 2017 festgestellt werden, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach mindestens einer Vortherapie gegenüber Lenalidomid und Dexamethason vorliegt, dieser jedoch nicht quantifizierbar ist. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 6. Juli 2017 wurde bis zum 1. November 2021 befristet. Für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason erfolgt parallel zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Neubewertung nach Fristablauf. Daher wird auch diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt ist, da sich keine relevanten Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten zeigten. Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason hat der G-BA mit Beschluss vom 4. November 2021 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid + Dexamethason festgestellt. Da Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason eine recht neue Behandlungsoption darstellt, deren therapeutischer Stellenwert noch nicht abschließend beurteilt werden kann, wird diese Kombinatiosntherapie derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Auch bei Erwachsenen, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben, wird den Zweifachkombinationen aus Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert, liposomal), Bortezomib und Dexamethason, Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib und Dexamethason sowie Pomalidomid und Dexamethason aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Aus diesem Grund werden diese Optionen als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason sowie Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason sind bereits für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit nur einer vorhergehenden Therapielinie zugelassen. Den Nutzenbewertungen lagen jedoch Studien zugrunde, in welchen in beträchtlichem Ausmaß Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien eingeschlossen worden waren. Demgemäß liegt auch für die vorliegende Indikation Studienevidenz vor. Somit werden diese Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe erachtet.

Die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, und Selinexor sowie die CAR-T-Zelltherapie Idecabtagen Vicleucel sind entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens drei bzw. vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens zwei Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Therapieoptionen werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Die Zulassung von Pomalidomid + Dexamethason sowie von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ist auf Personen mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie eingeschränkt. Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Kombinationstherapien sieht der G-BA es daher als sachgerecht an, die Patientenpopulation nach dem Kriterium "Krankheitsprogression unter der letzten Therapie" und "Krankheitsprogression nach der letzten Therapie" zu differenzieren. Für die Patientengruppe mit Krankheitsprogression nach der letzten Therapie stellen Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Bortezomib in

Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. Für die Patientengruppe mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie stellen Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason und Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason weitere gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien dar.

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

a) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber</u> Lenalidomid waren

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung der Patientenpopulation a) stellt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier die Ergebnisse des Interventionsarms der Phase III-Studie APOLLO für Erwachsene, die mit einer vorherigen Therapie behandelt wurden, sowie die Ergebnisse der Kohortenstudie MM-014 dar.

Bezüglich der Studienbeschreibung der APOLLO-Studie wird auf die unten stehenden Ausführungen zu Patientenpopulation b1) verwiesen. Erwachsene, die eine vorherige Therapie erhalten haben, mussten für den Einschluss in die APOLLO-Studie während oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss des Lenalidomid-haltigen Therapieregimes einen Progress aufweisen (Lenalidomid-refraktär).

In die Kohortenstudie MM-014 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit einer als auch mit zwei Vortherapien eingeschlossen. Dabei musste die vorangegangene Therapie ein Lenalidomid-haltiges Regime mit mindestens zwei aufeinanderfolgenden Zyklen enthalten. Für die Studie MM-014 stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Kohorte dar, in der die Erwachsenen eine Behandlung mit Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) erhalten haben. Von diesen hatten insgesamt 63 % eine Vortherapie.

In beiden Studien wurde D-Pd gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen. Pd ist für die vorliegende Patientenpopulation nicht zugelassen und stellt entsprechend keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Patientenpopulation a) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist ein Zusatznutzen für D-Pd nicht belegt.

b1) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b1) zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen Phase III-Studie APOLLO heran. In der Studie wurde Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen.

Die Studie wurde mit Erwachsenen durchgeführt, die mindestens eine vorherige Therapie, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Hierbei wurde ein refraktäres Multiples Myelom definiert als Nicht-Ansprechen auf die Therapie oder das Auftreten einer Krankheitsprogression innerhalb von 60 Tagen nach Ende der Therapie. Ein rezidiviertes Multiples Myelom war dagegen definiert als das Auftreten einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen Therapie, die eine erneute Therapie erfordert, ohne dass die Definition eines refraktären Multiplen Myeloms erfüllt ist.

Die Erwachsenen in der Studie waren im Mittel 66 Jahre alt. Von den eingeschlossenen Erwachsenen hatten 84 % zwei bis drei Vortherapien erhalten und 78 % bzw. 79 % waren refraktär gegenüber der letzten Therapie.

Es wurden insgesamt 304 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N= 151 D-Pd, N= 151 Pd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapien und International Staging System (ISS)-Stadium.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die Teilpopulation der Studie APOLLO vor, welche zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt hat. Für Erwachsene mit einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapie ist die in der Studie verwendete Vergleichstherapie Pd nicht zugelassen. Für die vorliegende Nutzenbewertung der Patientenpopulation b1) sind daher die Ergebnisse der Teilpopulation der APOLLO-Studie relevant, welche zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt hat.

Die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend dem final zugelassenen Anwendungsgebiet konnte erst nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und somit kurz vor Einreichung des Dossiers erfolgen, sodass der pharmazeutische Unternehmer die bewertungsrelevante Teilpopulation in seinem Dossier nicht adäquat berücksichtigen konnte. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der APOLLO-Studie für die bewertungsrelevante Teilpopulation der Erwachsenen mit einer Krankheitsprogression unter

der letzten Therapie ein. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die Behandlung in der APOLLO-Studie erfolgte in beiden Studienarmen in 28-Tage-Zyklen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einverständniserklärung. Nach Abbruch von Daratumumab oder von Pomalidomid + Dexamethason konnte die Behandlung mit den verbliebenen Komponenten der Kombinationstherapie fortgeführt werden.

Angaben zu Folgetherapien liegen nur für die Gesamtpopulation der APOLLO-Studie und auf Wirkstoffebene vor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer gegen das Multiple Myelom gerichteten Folgetherapie ist im Interventionsarm geringer als im Vergleichsarm (36,2 % versus 56 %). Die größten Unterschiede zeigten sich bezüglich einer Folgetherapie mit Daratumumab (2,1 % versus 33,3 %).

Die derzeit noch laufende Studie wird an 40 Zentren in Europa durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie ist das Progressionsfreie Überleben (PFS). Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die Morbidität und Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben.

Für die Nutzenbewertung sind zwei Datenschnitte verfügbar. Bei dem Datenschnitt vom 21.07.2020 handelt es sich um eine prä-spezifizierte Analyse, welche nach Eintreten von 188 Ereignissen im primären Endpunkt PFS geplant und bei Eintritt von 190 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde. Zu diesem Datenschnitt liegen zu allen patientenrelevanten Endpunkten Ergebnisse vor. Eine weitere nicht prä-spezifizierte Interimsanalyse erfolgte für die unerwünschten Ereignisse aufgrund des von der US Food and Drug Administration (FDA) geforderten 120-Tage Sicherheitsupdates (Datenschnitt vom 15.11.2020). Die finale Analyse des Gesamtüberlebens steht noch aus und ist nach Auftreten von 166 Todesfällen oder 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten vorgesehen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren nicht prä-spezifizierten Datenschnitt vom 19.08.2021 ein, welcher aufgrund einer Ergebnisdarstellung für den Kongress der "American Society of Hematology" durchgeführt wurde. Da im vorliegenden Fall geeignete prä-spezifizierte oder von regulatorischen Behörden angeforderte Datenschnitte für die Beurteilung des Zusatznutzens vorliegen, wird der explorative, nicht-präspezifizierte Datenschnitt vom 19.08.2021 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Ergebnisse des Datenschnittes vom 21.07.2020 herangezogen. Die Bewertung der Endpunkte zu Nebenwirkungen basiert auf dem Datenschnitt vom 15.11.2020.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie APOLLO operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Überlebenszeit war im D-Pd-Arm nicht erreicht.

<u>Morbidität</u>

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war der primäre Endpunkt der APOLLO-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung bis zum Datum des Eintretens der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.

Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von D-Pd vor.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Endpunktkomponente "Mortalität" wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung 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.

Zeit bis zur symptombegleiteten Progression

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier den Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression vor. Der Endpunkt wurde post hoc definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten von Tod oder einer Krankheitsprogression in zeitlicher Nähe zu mindestens einem seitens des pharmazeutischen Unternehmers als patientenrelevant definierten Symptoms. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten Symptome umfassten sowohl bestimmte unerwünschte Ereignisse (UE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch eine Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte erhoben über einzelne Items der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20. Die Erfassung der Krankheitsprogression erfolgte wie oben beschrieben anhand der IMWG-Kriterien. Als zeitliche Nähe zu einer Krankheitsprogression war ein Zeitraum von jeweils 30 Tagen vor und nach dem Eintreten des Progressionsereignisses definiert.

Grundsätzlich wird die Krankheitsprogression verbunden mit einer Symptomatik als patientenrelevant bewertet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Operationalisierung des Endpunktes wird jedoch als nicht geeignet erachtet, um eine symptomatische Krankheitsprogression adäquat zu erfassen. Zum einen hat der pharmazeutische Unternehmer die Methodik zur Auswahl der als patientenrelevant

definierten Symptome nicht ausreichend begründet und es lagen auch keine prä-spezifizierten Kriterien für die Auswahl vor. Zum anderen ist eine zeitliche Nähe kein hinreichender Beleg für einen Zusammenhang zwischen Krankheitsprogression und Symptomauftreten, insbesondere da im vorliegenden Fall die Krankheitsprogression und das Auftreten der Symptome innerhalb eines relativ großen Zeitraumes von 60 Tagen auftreten konnten.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme verweist der pharmazeutische Unternehmer auf die im Statistical Analysis Report (SAR) hinterlegten Informationen. Diese als auch die weiteren Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind jedoch nicht geeignet, die oben ausgeführten Kritikpunkte an der zugrundeliegenden Operationalisierung und der nicht ausreichenden Begründung zur Auswahl der Symptome zu beheben.

Aufgrund der beschriebenen Gesichtspunkte wird der Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in der APOLLO-Studie anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung und für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um \geq 10 Punkte sowie um \geq 15 % der Skalenspannweite vor.

Die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik kann ein eigenes Therapieziel in der vorliegenden Indikation darstellen. Unter Berücksichtigung der vorgelegten Analysen ist jedoch festzustellen, dass in der Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Personen mit einer Verbesserung der Symptomatik in relevantem Umfang übersteigt. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Auswertungen für die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sowie um ≥ 15 % der Skalenspannweite für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie vor. In der Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Isatuximab in der Indikation Multiples Myelom wurden festgestellt, dass einer Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, aufgrund der Dauerhaftigkeit für die Patientinnen und Patienten eine höhere Relevanz zugesprochen wird als der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (Nutzenbewertung vom 16. August 2021 und Beschluss des G-BA vom 4. November 2021). Das Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab hat am 1. August 2021 begonnen. Aufgrund der zeitlichen Überschneidung mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung und des Beschlusses zu dem Wirkstoff Isatuximab, konnte seitens des pharmazeutischen Unternehmers die im vorliegenden Anwendungsgebiet festgestellte höhere Relevanz der Auswertung zur Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung im Dossier nicht berücksichtigt werden. Daher werden, angesichts der vorliegenden

besonderen Fallkonstellation, die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen zu der Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung für die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen.

Die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung um das jeweilige Responsekriterium im Vergleich zum Studienbeginn, bei welcher das Responsekriterium in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt. Für die Nutzenbewertung stellt die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung, bei der Patientinnen und Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, als Non-Responder gewertet werden, die geeignete Operationalisierung dar.

Auch wenn sowohl die Operationalisierung zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung als patientenrelevant erachtet werden, wird letztere aufgrund der oben beschriebenen höheren Relevanz für die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt. Somit wird für den EORTC QLQ-C30 und das Zusatzmodul QLQ-MY20 die Auswertung zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.

Es zeigt sich für die Symptomskala Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-Pd.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der APOLLO-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung unter Einbeziehung der Responsekriterien \geq 7 Punkte, \geq 10 Punkte sowie 15 % der Skalenspannweite (0–100) vor.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Auswertungen für die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie vor. Es wird auf die obigen Ausführungen zur Symptomatik verwiesen.

Bei Betrachtung der Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung zeigt sich für keines der Responsekriterien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

<u>Lebensqualität</u>

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der APOLLO-Studie anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 durchgeführt. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung und für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um \geq 10 Punkte sowie um \geq 15 % der Skalenspannweite vor.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen zur Symptomatik werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.

Für die Skala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 und die Skala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 liegen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von D-Pd vor.

In Subgruppenanalysen zeigt sich für die Skala soziale Funktion des QLQ-C30 ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-Pd vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 65 Jahre zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte zwischen den Behandlungsarmen. Zudem liegt für die Skala Körperbild des QLQ-MY20 für das Merkmal Geschlecht ein Beleg für eine Effektmodifikation vor. Für Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-Pd, wogegen für Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Da sich diese Effektmodifikationen nicht bei weiteren Endpunkten zeigen, wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3), Abbruch wegen UE (\geq 1 Wirkstoffkomponente)

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Spezifische UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die spezifischen Preferred Terms (PT) Lymphopenie und febrile Neutropenie liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von D-Pd vor.

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Lymphopenie und febrile Neutropenie Nachteile für D-Pd.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (D-Pd) liegen aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie APOLLO Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der APOLLO-Studie wird D-Pd gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen. Pd ist ausschließlich für Personen mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie zugelassen. Daher bezieht sich die bewertungsrelevante Teilpopulation der APOLLO-Studie auf Erwachsene, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Für die patientenberichteten Endpunkte wird unter Berücksichtigung der Ausgangswerte zu Studienbeginn, der vorliegenden Responderanalysen und des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs die Auswertung für die Zeit bis Verschlechterung betrachtet. Da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird als eine erstmalige Verschlechterung, werden der vorliegenden Bewertung die Analysen der Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Symptomskala Fatigue des EORTC-QLQ-C30 ein Vorteil für D-Pd gegenüber Pd. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes erhoben mittels der EQ-5D VAS zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt für die Skalen emotionale Funktion und Zukunftsperspektive ein Vorteil von D-Pd gegenüber Pd vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Lymphopenie und febrile Neutropenie Nachteile für D-Pd.

Insgesamt zeigen sich somit Vorteile von D-Pd in einzelnen Skalen der Fragebögen zur patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung Erwachsener mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u>

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der laufenden, offenen, randomisierten Phase III-Studie APOLLO.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Unsicherheiten verbleiben, da zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung verfügbaren Datenschnitts verhältnismäßig wenig Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben aufgetreten sind.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft. Zudem liegen für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität abnehmende und stark differenzielle Rücklaufquoten vor.

Infolge der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung wird auch der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Wirkstoffkomponente) als hoch verzerrt eingestuft.

Zusammenfassend wird aufgrund der beschriebenen Unsicherheit auf Endpunktebene hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet.

b2) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien,</u> <u>darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b2) zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen Phase III-Studie APOLLO heran. In der Studie wurde Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen.

Bezüglich der Studienbeschreibung der APOLLO-Studie wird auf die Ausführungen zu Patientenpopulation b1) verwiesen. Ein rezidiviertes Multiples Myelom (Krankheitsprogression nach der letzten Therapie) war definiert als das Auftreten einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen Therapie, die eine erneute Therapie erfordert, ohne dass die Definition eines refraktären Multiplen Myeloms erfüllt ist.

Die Zulassung von Pd bezieht sich ausschließlich auf Erwachsene mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie. Daher wurde Pd für Erwachsene mit einer

Krankheitsprogression nach der letzten Therapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Patientenpopulation b2) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist ein Zusatznutzen für D-Pd nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Daratumumab. Daratumumab wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: [...] für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

a) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber</u> Lenalidomid waren

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

oder

oder

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

b1) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien,</u> <u>darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Für diese Patientengruppen liegen Daten der Phase III-Studie APOLLO vor, in der Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) mit Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen wird. Die bewertungsrelevante Teilpopulation der APOLLO-Studie bezieht sich auf Erwachsene, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil für D-Pd in der Symptomskala Fatigue. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt für die Skalen emotionale Funktion und Zukunftsperspektive ein Vorteil von D-Pd vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Lymphopenie und febrile Neutropenie Nachteile für D-Pd.

Insgesamt stellt der G-BA für D-Pd gegenüber Pd einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.

b2) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- 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

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

a) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren</u>

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen ist jedoch methodisch nicht vollständig nachvollziehbar und wird kritisch gesehen. Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt die Patientenzahlen, indem er von einer Patientenpopulation (Population A: Erwachsene, die mind. 1 Vortherapie, darunter Lenalidomid erhalten haben) eine andere Population (Population B: Erwachsene, die mind. 2 Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor erhalten, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben) abzieht. Unsicherheiten ergeben sich insbesondere, da die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Population B nicht alle Erwachsenen abbildet, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben. So muss die Vortherapie der herangezogenen Population B sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor enthalten haben. Dadurch können in der ermittelten Differenz zu Population A auch Erwachsene umfasst sein, die eine Vortherapie mit Lenalidomid aber ohne Proteasom-Inhibitor sowie mehr als eine Vortherapie mit Lenalidomid jedoch ohne Proteasom-Inhibitor erhalten haben. Darüber hinaus sind sowohl Population A als auch Population B nicht auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt, die eine Refraktärität gegenüber Lenalidomid aufweisen. Insgesamt wird die ermittelte Patientenpopulation daher als überschätzt angesehen.

Gleichzeitig basiert jedoch Population A auf den im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason (Beschluss vom 05.12.2019) ermittelten Patientenzahlen, welche als mit Unsicherheiten verbunden und potentiell als unterschätzt

bewertet wurden. Es ist unklar, inwieweit sich die gegenläufigen Effekte zu der Höhe der Patientenzahlen ausgleichen.

Die im vorliegenden Verfahren ermittelten Patientenzahlen sind daher mit relevanten Unsicherheiten behaftet.

b1) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien,</u> <u>darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

und

b2) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien,</u> <u>darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die vorgelegten Patientenzahlen basieren auf den Patientenzahlen, die in dem Nutzenbewertungsverfahren zu Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (Beschluss vom 02.04.2020) ermittelt wurden. Diese wurden als in der Größenordnung plausibel angesehen. Die Übertragbarkeit auf die vorliegende Patientenpopulation ist mit Unsicherheiten behaftet, da das Kriterium der Krankheitsprogression nach der letzten Therapie bei der zugrunde gelegten Patientenpopulation aus dem Verfahren zu Elotuzumab nicht abgebildet ist. Es ist jedoch unsicher, ob eine Abgrenzung der Patientenzahl mit einer Krankheitsprogression unter und einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapie rechnerisch möglich ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information de.pdf

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

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung sind 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 6 Monate nach der letzten

Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und 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 2022).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der "Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr", Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit "Tage" verwendet.

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	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzı	neimittel			
Daratumumab in Kol	mbination mit Pomali	domid und Dexam	ethason	
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24: alle 14 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	1. Jahr: 23 Folgejahr: 13	1	1. Jahr: 23
Pomalidomid	Tag 1 -21 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	1. Jahr: 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	1. Jahr: 29 ²

 $^{^2\,}$ An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergle	ichstherapie			
Patientenpopulation	a)			
Bortezomib in Kombi	ination mit pegyliertei	m liposomalen Do	xorubicin	
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Tag 4 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
Bortezomib in Kombi	ination mit Dexameth	ason		
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw.	Behandlungs- dauer/ Behandlung	Behandlungs- tage/Patientin bzw. Patient/			
		Patient/Jahr	(Tage)	Jahr			
Carfilzomib in Kombi	nation mit Dexameth	ason					
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	6	78			
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	8	104			
Daratumumab in Koi	mbination mit Bortezo	omib und Dexame	thason				
Daratumumab	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	1. Jahr: 21 Folgejahr: 13	1	<u>1. Jahr:</u> 21			
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32			
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib- Zyklen	8 Zyklen	6 (Zyklus 1 - 3) 7 (Zyklus 4 - 8)	1. Jahr: 53 ²			
Patientenpopulation	b1) und b2)						
Carfilzomib in Kombi	nation mit Lenalidomi	id und Dexametho	ison				
Carfilzomib	112. Zyklus Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 ab 13. Zyklus Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	<u>112. Zyklus</u> 6	1. Jahr 76			
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273			
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52			
Carfilzomib in Kombi	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason						
Carfilzomib	Carfilzomib Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus		6	78			
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	8	104			
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason							

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 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
Bortezomib in Kombi	ination mit pegyliertei	m liposomalen Do	xorubicin	
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Tag 4 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
Lenalidomid in Komb	ination mit Dexameth	nason		
Lenalidomid	Tag 1- 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	1 4. Zyklus Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 ab 5. Zyklus Tag 1 - 4	13 Zyklen	<u>1 4. Zyklus</u> 12	<u>1. Jahr</u> 84
	28-Tage Zyklus	id and Davis at h		
	ination mit Lenalidom	T		
Elotuzumab	1 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22	13 Zyklen	<u>1 2. Zyklus</u> 4	1. Jahr 30
	ab 3. Zyklus Tag 1, 15 28-Tage Zyklus		ab 3. Zyklus 2	
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Elotuzumab in Komb Patientenpopulation	ination mit Pomalidor b1)	nid und Dexametl	hason (nur für	
Elotuzumab	1 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22	13 Zyklen	<u>1 2. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 19
	ab 3. Zyklus Tag 1 28-Tage Zyklus		ab 3. Zyklus 1	
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
Pomalidomid in Kom	bination mit Dexamet	thason (nur für Pa	tientenpopulatior	n b1)
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
Daratumumab in Ko	mbination mit Lenalid	omid und Dexame	ethason	
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24: alle 14 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	1. Jahr: 23 Folgejahr: 13	1	<u>1. Jahr:</u> 23
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 Tage Zyklus	13 Zyklen	1. Jahr: 0 (Zyklus 1 - 2)	<u>1. Jahr:</u> 29 ²
			2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daratumumab in Kol	mbination mit Bortezo	omib und Dexame	thason	
Daratumumab	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	1. Jahr: 21 Folgejahr: 13	1	1. Jahr: 21
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib- Zyklen	8 Zyklen	6 (Zyklus 1 - 3) 7 (Zyklus 4 - 8)	1. Jahr: 53 ²

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik "Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung" zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwen- dung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Ar	zneimittel				
Daratumumab in K	ombination mi	t Pomalidomic	d und Dexamethas	son	
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23	1. Jahr: 23 x 1 800 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29	1. Jahr 29 x 40 mg

_

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Dozajska upa dor	Designing	Dosis/	Marbrauch	Behand-	labracdurab			
Bezeichnung der	Dosierung/ Anwen-	Dosis/ Patientin	Verbrauch nach		Jahresdurch- schnitts-			
Therapie				lungstage/				
	dung	bzw.	Wirkstärke/	Patientin	verbrauch nach			
		Patient/	Behandlungs-	bzw.	Wirkstärke			
		Behand-	tag	Patient /				
- I "O' '		lungstage		Jahr				
	Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Patientenpopulatio	•							
Bortezomib in Komi				l	T			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg +			
Doxorubicin	30 mg/m ²	57 mg	1 x 50 mg	8	8 x 50 mg +			
(pegyliert,			1 x 20 mg		8 x 20 mg			
liposomal)								
Bortezomib in Kom	bination mit De	examethason						
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16 - 32	16 - 32 x 2,5 mg			
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 - 64 x 20 mg			
Carfilzomib in Koml	bination mit De	examethason						
Carfilzomib	1. Zyklus	1. Zyklus	1. Zyklus	78	<u>1. Jahr</u>			
	Tag 1, 2	Tag 1, 2	Tag 1, 2		154 x 10 mg +			
	20 mg/m ²	38 mg	1 x 10 mg +		78 x 30 mg +			
			1 x 30 mg		76 x 60 mg			
	<u>danach</u>	<u>danach</u>	danach					
	56 mg/m ²	106,4 mg	2 x 10 mg +					
	_		1 x 30 mg +					
			1 x 60 mg					
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 x 20 mg			
Daratumumab in K	ombination mi	t Bortezomib u	nd Dexamethaso	n	-			
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	1. Jahr:	1. Jahr:			
	J			21	21 x 1 800 mg			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg			
	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 x 20 mg			
Patientenpopulatio								
Carfilzomib in Komi		nalidamid und	Dayamathasan					
			1					
	1. Zyklus Tag	1. Zyklus Tag		<u>1. Jahr</u>	1. Jahr			
	<u>1, 2</u>	<u>1, 2</u>	1, 2	76	2 x 10 mg +			
	20 mg/m ²	38 mg	1 x 10 mg +		2 x 30 mg +			
			1 x 30 mg		74 x 60 mg			
	<u>danach</u>	<u>danach</u>	<u>danach</u>					
	27 mg/m ²	51,3 mg	1 x 60 mg					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg			
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg			

D . I	15 . /	5 . /	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \		1
Bezeichnung der	Dosierung/	Dosis/	Verbrauch	Behand-	Jahresdurch-
Therapie	Anwen-	Patientin	nach	lungstage/	schnitts-
	dung	bzw.	Wirkstärke/	Patientin	verbrauch nach Wirkstärke
		Patient/ Behand-	Behandlungs-	bzw.	wirkstarke
		lungstage	tag	Patient / Jahr	
Countile a maile in Kan				Jaili	
Carfilzomib in Kon		T	14 7 II T	T 70	
Carfilzomib	1. Zyklus Tag	1. Zyklus Tag		78	1. Jahr
	1, 2	<u>1, 2</u>	1, 2		154 x 10 mg +
	20 mg/m ²	38 mg	1 x 10 mg +		78 x 30 mg +
	danach	danaah	1 x 30 mg danach		76 x 60 mg
	danach 56 mg/m²	danach 106,4 mg	2 x 10 mg +		
	Jo mg/m	100,4 mg	1 x 30 mg +		
			1 x 60 mg		
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 x 20 mg
				<u> </u>	104 X 20 Hig
Bortezomib in Kor					22 25
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg +
Doxorubicin	30 mg/m ²	57 mg	1 x 50 mg	8	8 x 50 mg +
(pegyliert,			1 x 20 mg		8 x 20 mg
liposomal)					
Bortezomib in Kor		1	125	146 22	16 22 2 5
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16 - 32	16 - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 – 64 x 20 mg
Lenalidomid in Ko		examethason	1		
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u>	<u>1. Jahr</u>
				84	84 x 40 mg
Elotuzumab in Ko	mbination mit L	enalidomid und	d Dexamethason		
Elotuzumab	10 mg/kg	770 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u>	<u>1. Jahr</u>
				30	60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	12. Zyklus	<u>12. Zyklus</u>	1 x 8 mg +	52	<u>1. Jahr</u>
	Tag 1, 8, 15,	Tag 1, 8, 15,	1 x 20 mg		30 x 8 mg +
	<u>22</u>	<u>22</u>			30 x 20 mg +
	28 mg	28 mg	bzw.		22 x 40 mg
			1 x 40 mg		
	ab 3. Zyklus	ab 3. Zyklus			
	Tag 1, 15	Tag 1, 15			
	28 mg	28 mg			
	Tog 0, 22	Tog 0 22			
	Tag 8, 22	Tag 8,22			
Floturumah in Ka	40 mg	40 mg	nd Davamathas	 (nur fiir Datia	 ntenpopulation b1)
Elotuzumab in Kol				· · ·	1
Elotuzullidb	12. Zyklus 10 mg/kg	12. Zyklus 770 mg	12. Zyklus 2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 8	1. Jahr 16 x 400 mg +
	TO HIR/VR	/ / Ullig	2 x 400 IIIg	0	10 7 400 IIIS T
	ab 3. Zyklus	ab 3. Zyklus	ab 3. Zyklus		
	20 mg/kg = 1	1 540 mg	4 x 400 mg	11	44 x 400 mg
	540 mg	13701118	1 7 400 1118		717 100 1118
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273	273 x 4 mg
· omandomia	٥٠	p	- / 11118	1 - 7 - 7	1 = 7 5 % 1 11118

Bezeichnung der	Dosierung/	Dosis/	Verbrauch	Behand-	Jahresdurch-
Therapie	Anwen-	Patientin	nach	lungstage/	schnitts-
	dung	bzw.	Wirkstärke/	Patientin	verbrauch nach
		Patient/	Behandlungs-	bzw.	Wirkstärke
		Behand-	tag	Patient /	
		lungstage		Jahr	
Dexamethason	28 mg -	28 mg	1 x 20 mg +	19	19 x 20 mg +
			1 x 8 mg		19 x 8 mg +
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	33	33 x 40 mg
Pomalidomid in Ko	ombination mit	Dexamethaso	n (nur für Patiente	enpopulation b	1)
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
Daratumumab in I	Kombination mi	t Lenalidomid	und Dexamethas	on	
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u>	<u>1. Jahr:</u>
				23	23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u>	<u>1. Jahr</u>
				29	29 x 40 mg
Daratumumab in I	Kombination mi	t Bortezomib ι	und Dexamethaso	n	
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u>	<u>1. Jahr:</u>
				21	21 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 x 20 mg

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs -größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte				
Zu bewertendes Arzneimittel									
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,83 €	1,77€	0,00€	5 808,06 €				
Pomalidomid 4 mg	21 HKP	9 061,45 €	1,77€	516,91 €	8 542,77 €				
Dexamethason 40 mg ⁴	50 TAB	188,00€	1,77€	0,00€	186,23 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1 039,63 €	1,77€	48,80 €	989,06 €				
Carfilzomib 10 mg	1 PIJ	222,32 €	1,77€	11,68€	208,87 €				
Carfilzomib 30 mg	1 PIJ	644,36 €	1,77€	35,05 €	607,54 €				
Carfilzomib 60 mg	1 PIJ	1 277,44 €	1,77€	70,10€	1 205,57 €				
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,83 €	1,77€	0,00€	5 808,06 €				
Dexamethason 8 mg ³	100 TAB	123,37 €	1,77€	8,88€	112,72 €				
Dexamethason 20 mg ³	10 TAB	32,38€	1,77€	0,00€	30,61 €				
Dexamethason 20 mg ³	20 TAB	54,05€	1,77€	0,00€	52,28€				
Dexamethason 20 mg ³	50 TAB	118,85 €	1,77€	0,00€	117,08 €				
Dexamethason 40 mg ³	50 TAB	188,00€	1,77€	0,00€	186,23 €				
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	776,63 €	1,77€	96,86 €	678,00 €				
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1 912,60 €	1,77€	242,14 €	1 668,69 €				
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,88 €	1,77€	85,68 €	1 470,43 €				
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8 331,13 €	1,77€	475,20 €	7 854,16 €				
Pomalidomid 4 mg	21 HKP	9 061,45 €	1,77€	516,91 €	8 542,77 €				

Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2022

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.

⁴ Festbetrag

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁵	Behand- lungs- tage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr				
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason									
Prämedikation ⁶									
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 €³ 50 x 40 mg	186,23 € [1,77 €; 0,00 €]	3,72 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 85,67 €				
Paracetamol ⁷ 500 - 1 000 mg, oral	1,50 € 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 23	1. Jahr 1,56 € - 2,23 €				
	1,06 € 10 x 1 000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10€						
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,86 € 5 x 4 mg	15,19 € [1,77 €; 1,90 €]	6,08 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 139,75 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Patientenpopulation a)									
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason									
Prämedikation ⁶		1	1	T	T				
Dexamethason 20 mg, oral	118,85 € ³ 50 x 20 mg	117,08 € [1,77 €; 0,00 €]	2,34 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 49,17 €				
Paracetamol ⁶ 500 – 1 000 mg, oral	1,50 € 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 21	1. Jahr 1,43 € - 2,04 €				
	1,06 € 10 x 1 000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10€						
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,86 € 5 x 4 mg	15,19 € [1,77 €; 1,90 €]	6,08 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 127,60 €				

-

⁵ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

⁶ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juli 2021)

Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß §129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁸	Behand- lungs- tage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr			
Patientenpopulation b1) und b2)								
Elotuzumab in Komb	ination mit Lenalid	omid und Dexameth	nason					
Prämedikation ⁹	20.25.62	17.06.6	14706					
Dexamethason	20,35 €³	17,86 €	1,78 €	<u>1. Jahr</u>	<u>1. Jahr</u>			
8 mg, i.v.	10 x 8 mg	[1,77 €; 0,72 €]	6.00.6	30	53,58 €			
Dimetinden	18,86 €	15,19 €	6,08 €	<u>1. Jahr</u>	1. Jahr			
1 mg/10 kg KG, i.v.	5 x 4 mg 20,15 € ³	[1,77 €; 1,90 €]	0.10.6	30	182,28 €			
Famotidin	•	17,66 €	0,18 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,30 €			
20 mg, oral Paracetamol ⁶	100 x 20 mg 1,50 €	[1,77 €; 0,72 €] 1,36 €	0,07 € -		+ '			
500 – 1 000 mg,	20 x 500 mg	[0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	1. Jahr 30	1. Jahr 2,04 € - 2,91 €-			
	1,06 € 10 x 1 000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €					
Elotuzumab in Komb	ination mit Pomali	domid und Dexamet	hason (nur füi	Patientenpo	opulation b1)			
Prämedikation ⁹								
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ³ 10 x 8 mg	17,86 € [1,77 €; 0,72 €]	1,78€	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 33,93 €			
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,86 € 5 x 4 mg	15,19 € [1,77 €; 1,90 €]	6,08 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 115,44 €			
Famotidin 20 mg, oral	20,15 € ³ 100 x 20 mg	17,66 € [1,77 €; 0,72 €]	0,18€	<u>1. Jahr</u> 19	1. Jahr 3,36 €			
Paracetamol ⁶ 500 – 1 000 mg, oral	1,50 € 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 19	1. Jahr 1,29 € - 1,84 €-			
	1,06 € 10 x 1 000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €					

Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis. Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Dezember 2020)

Art der Leistung	Kosten pro	Kosten nach	Kosten	Behand-	Kosten /
	Packung	Abzug gesetzl.	pro	lungs-	Patientin
		vorg. Rabatte	Leistung ¹⁰	tage pro	bzw.
				Jahr	Patient/
					Jahr
Daratumumab in Koi	mbination mit Lena	lidomid und Dexame	thason		
Prämedikation6					
Dexamethason	188,00 €³	186,23 €	3,72 €	1. Jahr	1. Jahr
40 mg, oral	50 x 40 mg	[1,77 €; 0,00 €]		23	85,67 €
Paracetamol ⁶	1,50€	1,36 €	0,07 € -	<u>1. Jahr</u>	1. Jahr
500 – 1 000 mg,	20 x 500 mg	[0,08 €; 0,06 €]		23	1,56 € -
oral					2,23€
	1,06 €	0,97 €	0,10€		
	10 x 1 000 mg	[0,05 €; 0,04 €]			
Dimetinden	18,86 €	15,19 €	6,08€	<u> 1. Jahr</u>	1. Jahr
1 mg/10 kg KG, i.v.	5 x 4 mg	[1,77 €; 1,90 €]		23	139,75 €
Daratumumab in Koi	mbination mit Borte	ezomib und Dexamet	thason		
Prämedikation6					
Dexamethason	118,85 €³	117,08 €	2,34€	<u>1. Jahr</u>	<u>1. Jahr</u>
20 mg, oral	50 x 20 mg	[1,77 €; 0,00 €]		21	49,17 €
Paracetamol ⁶	1,50 € ⁷	1,36 €	0,07 € -	<u> 1. Jahr</u>	1. Jahr
500 – 1 000 mg,	20 x 500 mg	[0,08 €; 0,06 €]		21	1,43 € -
oral					2,04 €
	1,06 € ⁷	0,97 €	0,10€		
	10 x 1 000 mg	[0,05 €; 0,04 €]			
Dimetinden	18,86 €	15,19 €	6,08€	<u>1. Jahr</u>	1. Jahr
1 mg/10 kg KG, i.v.	5 x 4 mg	[1,77 €; 1,90 €]		21	127,60 €

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹¹. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

011 S3 Hepatitis B Virusinfektionen Prophylaxe Diagnostik Therapie 2011-abgelaufen.pdf

10

Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011" https://www.awmf.org/uploads/tx szleitlinien/021-

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimi	ttel			
Daratumumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50€	5,50€
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50€	5,50€
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90€
	HBV-DNA (GOP 32823)	1	89,50 €	89,50€
Zweckmäßige Vergleichst	herapie - Patientenpopulat	ion a), b1) und b	o2)	
Carfilzomib Daratumumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50€	5,50€
Lenalidomid	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50€	5,50€
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823)	1	89,50€	89,50€

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte "Hilfstaxe", wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. 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, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 20. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. Juli 2021 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.

Es fand eine weitere Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2021 statt.

Mit Schreiben vom 21. Dezember 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 21. Januar 2022 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 25. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021 10. August 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Dezember 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Dezember 2021 5. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)

Vom 3. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Daratumumab

Beschluss vom: 3. Februar 2022 In Kraft getreten am: 3. Februar 2022

BAnz AT 23.02.2022 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2021):

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Februar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit liposomalem pegyliertem Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

• Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

• Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

oder

• Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

b2) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien,</u> <u>darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der</u> letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit liposomalem pegyliertem Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

• Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

 a) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung
	Verzerrungspotential	
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Lebensqualität		
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

个个: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-101) und dem Addendum (A21-170), sofern nicht anders indiziert.

b1) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung
	Verzerrungspotential	
Mortalität	\leftrightarrow	Kein Unterschied im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil in der Symptomskala Fatigue
Gesundheitsbezogene	\uparrow	Vorteile in den Skalen emotionale Funktion und
Lebensqualität		Zukunftsperspektive
Nebenwirkungen	\leftrightarrow	Keine für die Nutzenbewertung relevanten
		Unterschiede. Im Detail Nachteile bei
		spezifischen unerwünschten Ereignissen.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie APOLLO:

- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason versus Pomalidomid + Dexamethason
- Datenschnitte: 21.07.2020, 15.11.2020
- bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie APOLLO: Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Mortalität (Datenschnitt vom 21.07.2020)

Endpunkt	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd)		D	Pomalidomid + examethason (Pd)	D-Pd vs. Pd		
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a		
Gesamtüberleben	Gesamtüberleben						
	106	n. e. [18,79; n. b.] <i>35 (33)</i>	105	20,27 [15,47; n. b.] <i>41 (39)</i>	0,78 [0,49; 1,24] 0,299		

Morbidität (Datenschnitt vom 21.07.2020)

	Pomalidomid +	D	Pomalidomid + examethason (Pd)	D-Pd vs. Pd
N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Absolute Differenz (AD) ^b
Überle	eben (PFS) ^c			
106	9,23 [6,54; 13,11]	105	6,34 [3,98; 8,54]	0,62 [0,45; 0,85]
	78 (73,6)		90 (85,7)	0,0028 AD = 2,89 Monate
matik (Zeit bis zur bestätigter	n daue	rhaften Verschlechteru	ng) ^{d,e}
es EOR	TC QLQ-C30			
106	n. e. [20,73; n. b.]	105	25,27 [13,04; n. b.]	0,66 [0,36; 1,19]
	23 (21,7)		25 (23,8)	0,168
106	25,00 [18,69; 35,45] <i>35 (33,0)</i>	105	12,95 [8,35; 16,92] <i>43 (41,0)</i>	0,51 [0,32; 0,83] 0,007 AD = 12,05 Monate
	Überle 106 matik (Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Überleben (PFS) ^c 106 9,23 [6,54; 13,11] 78 (73,6) matik (Zeit bis zur bestätigter es EORTC QLQ-C30 106 n. e. [20,73; n. b.] 23 (21,7) 106 25,00 [18,69; 35,45]	Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) N Mediane Zeit in Monaten [95 %-Kl] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Überleben (PFS) ^c 106 9,23 [6,54; 13,11] 78 (73,6) matik (Zeit bis zur bestätigten daue es EORTC QLQ-C30 106 n. e. [20,73; n. b.] 23 (21,7) 106 25,00 [18,69; 35,45] 105	Dexamethason (Pd) Dexamethason (Pd)

(Fortsetzung)

			(. 0. 000020.1.6)
Endpunkt	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd)	Pomalidomid + Dexamethason (Pd)	D-Pd vs. Pd

	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Übelkeit und Erbrechen	106	n. e. [n. e.; n. e.] <i>9 (8,5)</i>	105	n. e. [n. e.; n. e.] <i>10 (9,5)</i>	0,75 [0,30; 1,87] 0,535
Dyspnoe	106	n. e. [29,63; n. b.] <i>8 (7,5)</i>	105	24,34 [18,92; n. b.] <i>11 (10,5)</i>	0,45 [0,17; 1,18] 0,104
Schlaflosigkeit	106	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (11,3)	105	n. e. [19,98; n. b.] <i>13 (12,4)</i>	0,81 [0,36; 1,80] 0,602
Appetitlosigkeit	106	n. e. [27,80; n. b.] <i>12 (11,3)</i>	105	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (11,4)	0,70 [0,31; 1,61] 0,404
Obstipation	106	n. e. [21,82; n. b.] <i>12 (11,3)</i>	105	n. e. [17,77; n. b.] <i>16 (15,2)</i>	0,56 [0,26; 1,22] 0,146
Diarrhö	106	n. e. [29,63; n. b.] <i>8 (7,5)</i>	105	23,34 [18,92; n. b.] <i>11 (10,5)</i>	0,45 [0,17; 1,18] 0,104
Symptomskalen d	es EOR	TC QLQ-MY20			_
Krankheits- symptome	106	n. e. [n. e.; n. e.] <i>16 (15,1)</i>	105	n. e. [18,66; n. b.] <i>18 (17,1)</i>	0,67 [0,33; 1,33] 0,247
Nebenwirkung der Therapie	106	24,87 [18,27; n. b.] <i>21 (19,8)</i>	105	24,34 [14,03; n. b.] <i>22 (21,0)</i>	0,65 [0,35; 1,22] 0,182

(Fortsetzung)

Endpunkt	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd)		D	Pomalidomid + examethason (Pd)	D-Pd vs. Pd
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Werta Absolute Differenz (AD)b
Gesundheitszusta	nd				
EQ-5D VAS – Zeit I	ois zur l	estätigten dauerhafte	n Vers	schlechterung ^{d,f}	
≥ 15 Punkte	106	n. e. [19,32; n. b.]	105	n. e. [18,99; n. b.]	1,12 [0,59; 2,13]
		23 (21,7)		17 (16,2)	0,724
≥ 10 Punkte	106	20,73 [19,45, n. b.]	105	18,99 [11,30; n. b.]	0,88 [0,53; 1,47] 0,635
		31 (29,2)		31 (29,5)	0,033
≥ 7 Punkte	106	20,73 [17,77; n. b.]	105	17,05 [11,30; 27,53]	0,81 [0,49; 1,33]
		32 (30,2)		34 (32,4)	0,409

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 21.07.2020)

Daratumumab +

Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd)

Endpunkt		Daratumumab + Pomalidomid + kamethason (D-Pd)	Pomalidomid + Dexamethason (Pd)		D-Pd vs. Pd
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezo	gene Le	bensqualität (Zeit bis z	ur bes	tätigten dauerhaften V	erschlechterung) ^{d,g}
Globaler Gesundh	eitszus	tand und Funktionsska	len de	s EORTC-QLQ-C30	
globaler Gesundheits- status	106	25,00 [19,45; n. b.] <i>25 (23,6)</i>	105	24,34 [16,53; 27,53] <i>21 (20,0)</i>	0,84 [0,46; 1,55] 0,586
körperliche Funktion	106	27,60 [18,69; n. b.]	105	20,20 [14,03; n. b.]	0,82 [0,49; 1,40]
		28 (26,4)		28 (26,7)	0,474 (Fortsetzung)

Pomalidomid +

Dexamethason (Pd)

Endpunkt

D-Pd vs. Pd

	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Rollenfunktion	106	23,16 [19,19; 35,45] <i>31 (29,2)</i>	105	20,04 [18,14; 24,15] <i>29 (27,6)</i>	0,77 [0,45; 1,31] 0,335
emotionale Funktion	106	n. e. [20,73; n. b.] <i>17 (16,0)</i>	105	20,20 [9,56; n. b.] <i>31 (29,5)</i>	0,36 [0,19; 0,67] 0,001
kognitive Funktion	106	25,00 [16,79; 32,69] <i>31 (29,2)</i>	105	18,20 [11,27; n. b.] <i>26 (24,8)</i>	0,74 [0,43; 1,29] 0,292
soziale Funktion	106	28,71 [19,61; n. b.] <i>27 (25,5)</i>	105	21,59 [13,31; n. b.] <i>27 (25,7)</i>	0,71 [0,40; 1,25] 0,231
Funktionsskalen d	es EOR	TC QLQ-MY20			
Zukunfts- perspektive	106	n. e. [17,41; n. b.]	105	17,05 [10,55; 20,20]	0,57 [0,33; 0,97]
		24 (22,6)		33 (31,4)	0,040
Körperbild	106	20,53 [18,43; 32,69] <i>28 (26,4)</i>	105	20,89 [16,79; 24,15] <i>19 (18,1)</i>	0,95 [0,52; 1,77] 0,882

Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 15.11.2020)

Endpunkt	De	Daratumumab + Pomalidomid + examethason (D-Pd)	Pomalidomid + Dexamethason (Pd)		D-Pd vs. Pd
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ere	ignisse	e gesamt (ergänzend da	rgeste	lit)	
	104	0,26 [0,20; 0,33]	102	0,23 [0,07; 0,26]	-
		101 (97,1)		100 (98,0)	
Schwerwiegende u	nerwi	ünschte Ereignisse (SUE)		
	104	14,26 [7,75; 17,71]	102	14,29 [6,5; n. b.]	1,16 [0,78; 1,74]
		54 (51,9)		44 (43,1)	0,470
Schwere unerwüns	schte I	Ereignisse (CTCAE-Grad	≥ 3)		
	104	0,64 [0,49; 0,72]	102	0,72 [0,66; 0,72]	1,05 [0,78; 1,42]
		89 (85,6)		89 (87,3)	0,747
Therapieabbrüche	aufgr	und von unerwünschter	n Ereig	nissen (≥ 1 Wirkstoffko	mponente)
	104	n. e.	102	n. e.	0,95 [0,21; 4,32]
		4 (3,8)		3 (2,9)	0,944
Spezifische unerwi	inscht	e Ereignisse (schwere L	JE CTC	AE-Grad ≥ 3)	
Lymphopenie (PT)	104	n. e. 14 (13,5)	102	n. e. <i>2 (2,0)</i>	7,42 [1,68; 32,85] 0,008
Febrile Neutropenie (PT)	104	n. e. <i>9 (8,7)</i>	102	n. e. 1 (1,0)	8,75 [1,11; 69,23] 0,040

a HR (inkl. 95 %-KI) und p-Wert berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapien (2–3 vs. ≥ 4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III); p-Wert für Gesamtüberleben berechnet mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapien (2–3 vs. ≥ 4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)

- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

- e Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
- f Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (0 bis 100) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.

d Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung: Eine Verschlechterung um das jeweilige Responsekriterium im Vergleich zum Studienbeginn, bei welcher das Responsekriterium in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt. Tod wegen Progression wurde nicht als Verschlechterung definiert. Patientinnen und Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, werden als Non-Responder gewertet.

g Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR = Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

b2) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien,</u> <u>darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung
	Verzerrungspotential	
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Lebensqualität		
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- 个个: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ⇔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- a) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber</u> Lenalidomid waren
 - ca. 640 1 050 Patientinnen und Patienten

b2) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

und

- b3) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien,</u> <u>darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>
 - ca. 2 550 Patientinnen und 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: 29. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information de.pdf

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

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung sind 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 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren</u>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient				
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	aratumumab 133 585,38 €				
Pomalidomid	111 056,01 €				
Dexamethason	186,23 €				
Gesamt	244 827,62 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	333,38 € - 334,05 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bortezomib in Kombination mit pegylierte	em liposomalen Doxorubicin				
Bortezomib	31 649,92 €				
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	18 773,52 €				
Gesamt	50 423,44 €				
Bortezomib in Kombination mit Dexameth	nason				
Bortezomib	15 824,96 € - 31 649,92 €				
Dexamethason	104,56 € - 169,36 €				
Gesamt	15 929,52 € - 31 819,28 €				
Carfilzomib in Kombination mit Dexameth	nason				
Carfilzomib	171 177,42 €				
Dexamethason	243,53 €				
Gesamt	171 420,95 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 106,40 €					

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab 121 969,26 €				
Bortezomib	31 649,92 €			
Dexamethason	147,69 €			
Gesamt	153 766,87 €			
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	284,60 € - 285,21 €			

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	
Zu bewertendes Arz	zneimittel					
Daratumumab in Ko	ombination mit Pomalidon	nid und Dexa	ımethason			
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1 633 €	
Zweckmäßige Vergl	eichstherapie:					
Bortezomib in Komb	bination mit Dexamethaso	n				
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81€	4	16 - 32	1 296 € - 2 592 €	
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin						
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81€	4	32	2 592 €	

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81€	Tag 4 21-Tage Zyklus	8	648€
Carfilzomib in Kom	bination mit Dexamethasc	on			
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €
Daratumumab in k	Combination mit Bortezom	ib und Dexan	nethason		
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €

b1) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient				
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
paratumumab 133 585,38 €					
Pomalidomid	111 056,01 €				
Dexamethason	186,23 €				
Gesamt	244 827,62 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	333,38 € - 334,05 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidom	nid und Dexamethason				
Carfilzomib	90 845,00 €				
Lenalidomid	102 104,08 €				
Dexamethason	193,68 €				
Gesamt	193 142,76 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €				
Carfilzomib in Kombination mit Dexameth	nason				
Carfilzomib	171 177,42 €				
Dexamethason	253,53 €				
Gesamt	171 420,95€				
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €				
Bortezomib in Kombination mit Dexametl	hason				
Bortezomib	15 824,96 € - 31 649,92 €				
Dexamethason	104,56 € - 169,36 €				
Gesamt	15 929,52 € - 31 819,28 €				
Bortezomib in Kombination mit pegylierte	em, liposomalem Doxorubicin				
Bortezomib	31 649,92 €				
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	18 773,52 €				
Gesamt	50 423,44 €				

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient					
Lenalidomid in Kombination mit Dexame	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	102 104,08 €					
Dexamethason	312,87 €					
Gesamt	102 416,95 €					
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €					
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidor	mid und Dexamethason					
Elotuzumab	88 225,80 €					
Lenalidomid	102 104,08 €					
Dexamethason	416,03 €					
Gesamt	190 745,91 €					
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	349,60 € - 350,47 €					
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason						
Elotuzumab	88 225,80 €					
Pomalidomid	111 056,01 €					
Dexamethason	416,03 €					
Gesamt	199 697,84 €					
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	154,02 € - 154,57 €					
Pomalidomid in Kombination mit Dexame	ethason					
Pomalidomid	111 056,01 €					
Dexamethason	193,68 €					
Gesamt	111 249,69 €					
Daratumumab in Kombination mit Lenali	domid und Dexamethason					
Daratumumab	133 585,38 €					
Lenalidomid	102 104,08 €					
Dexamethason	186,23 €					
Gesamt	235 875,69 €					
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	333,38 € - 334,05 €					
Daratumumab in Kombination mit Bortez	zomib und Dexamethason					
Daratumumab	121 969,26 €					

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient		
Bortezomib	31 649,92 €		
Dexamethason	147,69 €		
Gesamt	153 766,87 €		
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	284,60 € - 285,21 €		

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr		
Zu bewertendes	Arzneimittel:						
Daratumumab ir	n Kombination mit Por	malidomid	und Dexamethaso	n			
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71€	Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1 633 €		
Zweckmäßige Ve	Zweckmäßige Vergleichstherapie:						
Bortezomib in Ko	ombination mit Dexan	nethason					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1 296 € - 2 592 €		

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung mbination mit Lenalia	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus Dexamethason	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	6 156 €
Carfilzomib in Ko	mbination mit Dexam	nethason			
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81€	6	78	6 318 €
Daratumumab ir	Kombination mit Ler	nalidomid ı	und Dexamethason)	
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71€	Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1 633 €
Daratumumab ir	Kombination mit Boi	rtezomib u	nd Dexamethason		
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71€	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 € 4		32	2 592 €
Bortezomib in Ko	mbination mit pegyli	ertem, lipo	somalem Doxorub	icin	
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81€	4	32	2 592 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81€	Tag 4 21-Tage Zyklus	8	648€
Elotuzumab in Ko	ombination mit Lenali	domid und	d Dexamethason		
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71€	1 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €
Elotuzumab in Ko	ombination mit Poma	lidomid un	d Dexamethason		
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71€	1 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 1	19	1 349 €

b2) <u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient			
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Daratumumab in Kombination mit Poma	lidomid und Dexamethason			
Daratumumab	133 585,38 €			
Pomalidomid	111 056,01 €			
Dexamethason	186,23 €			
Gesamt	244 827,62 €			
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	333,38 € - 334,05 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidon	nid und Dexamethason			
Carfilzomib	90 845,00 €			
Lenalidomid	102 104,08 €			
Dexamethason	193,68 €			
Gesamt	193 142,76 €			
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €			
Carfilzomib in Kombination mit Dexameti	hason			
Carfilzomib	171 177,42 €			
Dexamethason	253,53 €			
Gesamt	171 420,95€			
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €			
Bortezomib in Kombination mit Dexamet	hason			
Bortezomib	15 824,96 € - 31 649,92 €			
Dexamethason	104,56 € - 169,36 €			
Gesamt	15 929,52 € - 31 819,28 €			
Bortezomib in Kombination mit pegylierte	em, liposomalem Doxorubicin			
Bortezomib	31 649,92 €			
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	18 773,52 €			
Gesamt	50 423,44 €			

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient			
Lenalidomid in Kombination mit Dexame	thason			
Lenalidomid	102 104,08 €			
Dexamethason	312,87 €			
Gesamt	102 416,95 €			
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €			
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidor	mid und Dexamethason			
Elotuzumab	88 225,80 €			
Lenalidomid	102 104,08 €			
Dexamethason	416,03 €			
Gesamt	190 745,91 €			
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	349,60 € - 350,47 €			
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	133 585,38 €			
Lenalidomid	102 104,08 €			
Dexamethason	186,23 €			
Gesamt	235 875,69 €			
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	333,38 € - 334,05 €			
Daratumumab in Kombination mit Bortez	comib und Dexamethason			
Daratumumab	121 969,26 €			
Bortezomib	31 649,92 €			
Dexamethason	147,69 €			
Gesamt	153 766,87 €			
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	284,60 € - 285,21 €			

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie Zu bewertendes	Art der Leistung Arzneimittel:	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daratumumab in	n Kombination mit Por	malidomid	und Dexamethaso	n	
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71€	Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1 633 €
Zweckmäßige Ve	rgleichstherapie:				
Bortezomib in Ko	mbination mit Dexan	nethason			
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81€	4	16 - 32	1 296 € - 2 592 €
Carfilzomib in Ko	mbination mit Lenalid	domid und	Dexamethason		
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81€	1 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	6 156 €
Carfilzomib in Ko	mbination mit Dexam	ethason			
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81€	6	78	6 318 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daratumumab ir	n Kombination mit Len	I		Ι	
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1 633 €
Daratumumab ir	n Kombination mit Boi	rtezomib u	nd Dexamethason		
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71€	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €
Bortezomib in Ko	ombination mit pegyli	ertem, lipo	somalem Doxorub	icin	
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81€	Tag 4 21-Tage Zyklus	8	648€

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Elotuzumab in Ko	ombination mit Lenali	domid und	d Dexamethason		
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. Februar 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

- 6. Anhang
- 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 1 von 14

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

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

(neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)

Vom 3. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 14.02.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

Ι.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Daratumumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2021):

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Februar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

- 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
 - a) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

odei

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

odei

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

odei

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bortezomib in Kombination mit liposomalem pegyliertem Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

Die PDF-Datei der amtilichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten eiektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf infoseite.



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 2 von 14

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- D----lid---id i- K---bi-
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

b2) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit liposomalem pegyliertem Doxorubicin
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

 a) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorle	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-101) und dem Addendum (A21-170), sofern nicht anders indiziert.



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 3 von 14

Endpunktkategorle	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 †: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 †: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 +: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

- Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar
- b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorle	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung			
Mortalität	**	Kein Unterschied im Gesamtüberleben			
Morbidität	t	Vorteil in der Symptomskala Fatigue			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	t	Vorteile in den Skalen emotionale Funktion und Zu- kunftsperspektive			
Nebenwirkungen	**	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unter- schiede. Im Detail Nachteile bei spezifischen uner- wünschten Ereignissen.			

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- 1: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit 1: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

- →: Kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

 Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie APOLLO:

- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason versus Pomalidomid + Dexamethason
- Datenschnitte: 21. Juli 2020, 15. November 2020
- bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie APOLLO: Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Mortalität (Datenschnitt vom 21. Juli 2020)

		Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd)		Pomalidomid Dexamethason (Pd)	D-Pd vs. Pd
Endpunkt	N	Medlane Überlebenszelt In Monaten [95 %-Kl] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit In Monaten (95 %-KI) Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert*
Gesamtüberleben					
	106	n. e. [18,79; n. b.] <i>35 (</i> 33)	105	20,27 [15,47; n. b.] <i>41 (39)</i>	0,78 [0,49; 1,24] 0,299



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 4 von 14

Morbidität (Datenschnitt vom 21. Juli 2020)

Morbidität (Datenschnitt vom 21	. Juli 2	2020)			
	+ De	Daratumumab + Pomalidomid examethason (D-Pd)	+ 0	Pomalidomid Dexamethason (Pd)	D-Pd vs. Pd
Endpunkt	N	Mediane Zet in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-Ki] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-K/] p-Wert* Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (P	FS) ^e				
	106	9,23 [6,54; 13,11] 78 (73,6)	105	6,34 [3,98; 8,54] 90 (85,7)	0,62 [0,45; 0,85] 0,0028 AD = 2,89 Monate
Krankheitssymptomatik (Zeit bis	zur be	stätigten dauerhafte	n Vers	chlechterung) ^{d, e}	
Symptomskalen des EORTC QL	Q-C30				
Schmerz	106	n. e. [20,73; n. b.] 23 (21,7)	105	25,27 [13,04; n. b.] 25 (23,8)	0,66 [0,36; 1,19] 0,168
Fatigue	106	25,00 [18,69; 35,45] 35 (33,0)	105	12,95 [8,35; 16,92] 43 (41,0)	0,51 [0,32; 0,83] 0,007 AD = 12,05 Monate
Übelkeit und Erbrechen	106	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (8,5)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (9,5)	0,75 [0,30; 1,87] 0,535
Dyspnoe	106	n. e. [29,63; n. b.] 8 (7,5)	105	24,34 [18,92; n. b.] 11 (10,5)	0,45 [0,17; 1,18] 0,104
Schlaflosigkeit	106	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (11,3)	105	n. e. [19,98; n. b.] 13 (12,4)	0,81 [0,36; 1,80] 0,602
Appetitlosigkeit	106	n. e. [27,80; n. b.] 12 (11,3)	105	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (11,4)	0,70 [0,31; 1,61] 0,404
Obstipation	106	n. e. [21,82; n. b.] 12 (11,3)	105	n. e. [17,77; n. b.] 16 (15,2)	0,56 [0,26; 1,22] 0,146
Diarrhö	106	n. e. [29,63; n. b.] 8 (7,5)	105	23,34 [18,92; n. b.] 11 (10,5)	0,45 [0,17; 1,18] 0,104
Symptomskalen des EORTC QL	Q-MY2	0	•		
Krankheitssymptome	106	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (15,1)	105	n. e. [18,66; n. b.] 18 (17,1)	0,67 [0,33; 1,33] 0,247
Nebenwirkung der Therapie	106	24,87 [18,27; n. b.] 21 (19,8)	105	24,34 [14,03; n. b.] 22 (21,0)	0,65 [0,35; 1,22] 0,182
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS - Zeit bis zur bestät	igten d	lauerhaften Verschle	chteru	ng ^{d, f}	
≥ 15 Punkte	106	n. e. [19,32; n. b.] 23 (21,7)	105	n. e. [18,99; n. b.] 17 (16,2)	1,12 [0,59; 2,13] 0,724



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 5 von 14

	_	Daratumumab	_		
	+ De	+ Pomalidomid examethason (D-Pd)	+ 0	Pomalidomid Dexamethason (Pd)	D-Pd vs. Pd
Endpunkt	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit In Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hszard Ratio [95 %-Kl] p-Wert* Absolute Differenz (AD)*
≥ 10 Punkte	106	20,73 [19,45, n. b.] 31 (29,2)	105	18,99 [11,30; n. b.] <i>31 (29,5)</i>	0,88 [0,53; 1,47] 0,635
≥ 7 Punkte	106	20,73 [17,77; n. b.] 32 <i>(</i> 30,2)	105	17,05 [11,30; 27,53] 34 (32,4)	0,81 [0,49; 1,33] 0,409
Gesundheitsbezogene Lebenso	ualität	(Datenschnitt vom 2	21. Juli	i 2020)	
	+ De	Daratumumab + Pomalidomid xamethason (D-Pd)	+ 0	Pomalidomid Dexamethason (Pd)	D-Pd vs. Pd
Endpunkt	N	Mediane Zeit In Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit In Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-Kl] p-Wert*
Gesundheitsbezogene Lebensq	ualität (2	Zeit bis zur bestätig	ten da	uerhaften Verschlech	nterung) ^{d. g}
Globaler Gesundheitszustand u	nd Funi	tionsskalen des EO	RTC-Q	LQ-C30	
globaler Gesundheitsstatus	106	25,00 [19,45; n. b.] 25 (23,6)	105	24,34 [16,53; 27,53] 21 (20,0)	0,84 [0,46; 1,55] 0,586
körperliche Funktion	106	27,60 [18,69; n. b.] 28 (26,4)	105	20,20 [14,03; n. b.] 28 (26,7)	0,82 [0,49; 1,40] 0,474
Rollenfunktion	106	23,16 [19,19; 35,45] 31 (29,2)	105	20,04 [18,14; 24,15] 29 (27,6)	0,77 [0,45; 1,31] 0,335
emotionale Funktion	106	n. e. [20,73; n. b.] 17 (16,0)	105	20,20 [9,56; n. b.] 31 (29,5)	0,36 [0,19; 0,67] 0,001
kognitive Funktion	106	25,00 [16,79; 32,69] 31 (29,2)	105	18,20 [11,27; n. b.] 26 (24,8)	0,74 [0,43; 1,29] 0,292
soziale Funktion	106	28,71 [19,61; n. b.] 27 (25,5)	105	21,59 [13,31; n. b.] 27 (25,7)	0,71 [0,40; 1,25] 0,231
Funktionsskalen des EORTC QI	Q-MY2	0			
Zukunftsperspektive	106	n. e. [17,41; n. b.] 24 (22,6)	105	17,05 [10,55; 20,20] 33 (31,4)	0,57 [0,33; 0,97] 0,040
Körperbild	106	20,53 [18,43; 32,69]	105	20,89 [16,79; 24,15]	0,95 [0,52; 1,77]



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 6 von 14

Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 15. November 2020)

Nebenwirkungen (Datenschritt)	oni is	o. November 2020)			
	+ De	Daratumumab + Pomalidomid examethason (D-Pd)	+ 0	Pomalidomid Dexamethason (Pd)	D-Pd vs. Pd
Endpunkt	N	Mediane Zeit In Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit In Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-Ki] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesam	t (ergä	nzend dargestellt)			
	104	0,26 [0,20; 0,33] 101 (97,1)	102	0,23 [0,07; 0,26] 100 (98,0)	ı
Schwerwiegende unerwünschte	Ereigni	isse (SUE)			
	104	14,26 [7,75; 17,71] 54 (51,9)	102	14,29 [6,5; n. b.] 44 (43,1)	1,16 [0,78; 1,74] 0,470
Schwere unerwünschte Ereigniss	e (CT	CAE-Grad ≥ 3)			
	104	0,64 [0,49; 0,72] 89 (85,6)	102	0,72 [0,66; 0,72] 89 (87,3)	1,05 [0,78; 1,42] 0,747
Therapieabbrüche aufgrund von	unerwi	ünschten Ereignisse	n (≥ 1	Wirkstoffkomponent	e)
	104	n. e. 4 (3,8)	102	n. e. 3 (2,9)	0,95 [0,21; 4,32] 0,944
Spezifische unerwünschte Ereigr	nisse (s	chwere UE CTCAE-	Grad a	≥ 3)	
Lymphopenie (PT)	104	n. e. 14 (13,5)	102	n. e. 2 (2,0)	7,42 [1,68; 32,85] 0,008
Febrile Neutropenie (PT)	104	n. e. 9 (8,7)	102	n. e. 1 (1,0)	8,75 [1,11; 69,23] 0,040

- a HR (Inkl. 95 %-KI) und p-Wert berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable, strattfiziert nach Anzahl der vorherigen Therapien (2 3 vs. ≥ 4) und ISS-Stadium (1 vs. II vs. III); p-Wert für Gesamtüberleben berechnet mittels Log-Rank-Test strattfiziert nach Anzahl der vorherigen Therapien (2 3 vs. ≥ 4) und ISS-Stadium (1 vs. II vs. III)
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signiffkantem Unterschied; eigene Berechnung
- c Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers
- d Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung: Eine Verschlechterung um das jeweilige Responsekriterlum im Vergleich zum Studienbeginn, bei welcher das Responsekriterlum in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt. Tod wegen Progression wurde nicht als Verschlechterung definiert. Patientinnen und Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, werden als Non-Responder gewertet.
- e Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
- f Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (0 bis 100) Im Vergleich zum Studienbeginn wird als klihisch relevante Verschlechterung angesehen.
- g Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als kilnisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR = Hazard Ratio; ISS = International Staging System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten; mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- b2) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
 - Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 7 von 14

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorle	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- 1: positiver statistisch signifikanter und reievanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- negativer statistisch signiffikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit t: positiver statistisch signiffikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- 4: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit --: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar
- 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - a) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren
 - ca. 640 bis 1 050 Patientinnen und Patienten
 - b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

und

- b2) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
 - ca. 2 550 Patientinnen und 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: 29. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung sind 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 Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren

Jahrestheraplekosten/Patientin bzw. Patient
d und Dexamethason
133 585,38 €
111 056,01 €



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 8 von 14

Bezelchnung der Ti Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit per Bortezomib Doxorubicin (pegyliert, liposomal) Gesamt Bortezomib in Kombination mit Der Bortezomib Dexamethason Gesamt Carfilzomib in Kombination mit Der Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit in Daratumumab Bortezomib Dexamethason Gesamt Carfilzomib Dexamethason Gesamt Daratumumab in Kombination mit in Daratumumab Bortezomib Dexamethason Gesamt		186,23 €					
Zusätzlich notwendige GKV-Leis Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit per Bortezomib Doxorubicin (pegyliert, liposomal) Gesamt Bortezomib in Kombination mit Der Bortezomib Dexamethason Gesamt Carfilzomib in Kombination mit Der Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit in Daratumumab Bortezomib Dexamethason	itungen	244 82					
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit per Bortezomib Doxorubicin (pegyliert, liposomal) Gesamt Bortezomib in Kombination mit Der Bortezomib Dexamethason Gesamt Carfilzomib in Kombination mit Der Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit to Daratumumab Bortezomib Dexamethason	tungen		244 827,62 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit per Bortezomib Doxorubicin (pegyliert, liposomal) Gesamt Bortezomib in Kombination mit Der Bortezomib Dexamethason Gesamt Carfilzomib in Kombination mit Der Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit to Daratumumab Bortezomib Dexamethason		333.38	€ -334.05 €				
Bortezomib in Kombination mit peg Bortezomib Doxorubicin (pegyliert, liposomal) Gesamt Bortezomib in Kombination mit De Bortezomib Dexamethason Gesamt Carfilzomib in Kombination mit De Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit to Daratumumab Bortezomib Dexamethason		,					
Bortezomib Doxorubicin (pegyliert, liposomal) Gesamt Bortezomib in Kombination mit Des Bortezomib Dexamethason Gesamt Carfilzomib in Kombination mit Des Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit se Daratumumab Bortezomib Dexamethason	gvliertem liposomalen D	lax or ubici n					
Gesamt Bortezomib in Kombination mit Des Bortezomib Dexamethason Gesamt Carfilzomib in Kombination mit Des Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit se Daratumumab Bortezomib Dexamethason	,,	31 649,9	2 €				
Gesamt Bortezomib in Kombination mit Des Bortezomib Dexamethason Gesamt Carfilzomib in Kombination mit Des Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit se Daratumumab Bortezomib Dexamethason		18 773.5	2 €				
Bortezomib Dexamethason Gesamt Carfilzomib in Kombination mit Der Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit in Daratumumab Bortezomib Dexamethason		50 423,4	4 €				
Dexamethason Gesamt Carfilzomib in Kombination mit Dex Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit to Daratumumab Bortezomib Dexamethason	xamethason						
Gesamt Carfilzomib in Kombination mit Der Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit in Daratumumab Bortezomib Dexamethason		15 824,9	6 € - 31 649,92	Ε			
Carfilzomib in Kombination mit Der Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit in Daratumumab Bortezomib Dexamethason			- 169,36 €				
Carfilzomib Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit i Daratumumab Bortezomib Dexamethason		15 929	,52 € - 31 819,2	8 €			
Dexamethason Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit i Daratumumab Bortezomib Dexamethason	xamethason			-			
Gesamt Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit i Daratumumab Bortezomib Dexamethason		171 177,	42 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Leis Daratumumab in Kombination mit i Daratumumab Bortezomib Dexamethason		243,53 €					
Daratumumab in Kombination mit i Daratumumab Bortezomib Dexamethason		171 42	0,95 €				
Daratumumab in Kombination mit i Daratumumab Bortezomib Dexamethason	tungen	106,40	€				
Bortezomib Dexamethason		ethason					
Dexamethason		121 969,	26 €				
		31 649,92 €					
Gesamt		147,69 €					
		153 76	6,87 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Leis	tungen	284,60	€ - 285,21 €				
Kosten nach Abzug gesetzlich vorges	chriebener Rabatte (Stand	Lauer-Taxe	: 15. Januar 2022))			
Sonstige GKV-Leistungen:							
Bezeichnung der Therapie Ar	t der Leistung	Kosten/ Einhelt	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patlentin bzw. Patlent/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr		
Zu bewertendes Arzneimittel							
Daratumumab in Kombination mit	Pomalidomid und Dexa	methason					
	die Herstellung einer Lösung mit mono- ikörpern	71 €	Woche 1 - 8: 1 x wöchent- lich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1 633 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Bortezomib in Kombination mit De	xamethason						
_	die Herstellung einer altigen parenteralen	81 €	4	16 - 32	1 296 € - 2 592 €		
Bortezomib in Kombination mit peg					•		
Bortezomib Zuschlag für zytostatikah: Zubereitung		Doxorubicii	ח				



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 9 von 14

Bezeichnung der Theraple	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahi/ Zyklus	Anzahl/ Patlentin bzw. Patlent/Jahr	Kosten/ PatlentIn bzw Patlent/Jahr
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Tag 4 21-Tage-Zyklus	8	648 €
Carfilzomib in Kombir	nation mit Dexamethason				
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6318€
Daratumumab in Kom	bination mit Bortezomib und Dexam	ethason			
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mono- klonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €

b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestheraplekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid ur	nd Dexamethason
Daratumumab	133 585,38 €
Pomalidomid	111 056,01 €
Dexamethason	186,23 €
Gesamt	244 827,62 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	333,38 € - 334,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und D	Dexamethas on
Carfilzomib	90 845,00 €
Lenalidomid	102 104,08 €
Dexamethason	193,68 €
Gesamt	193 142,76 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	·
Carfilzomib	171 177,42 €
Dexamethason	253,53 €
Gesamt	171 420,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	
Bortezomib	15 824,96 € - 31 649,92 €
Dexamethason	104,56 € - 169,36 €
Gesamt	15 929,52 € - 31 819,28 €



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 10 von 14

Bezelchnung der Theraple	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposor	malem Doxorubicin
Bortezomib	31 649,92 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	18 773,52 €
Gesamt	50 423,44 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	•
Lenalidomid	102 104,08 €
Dexamethason	312,87 €
Gesamt	102 416,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und D	examethason
Elotuzumab	88 225,80 €
Lenalidomid	102 104,08 €
Dexamethason	416,03 €
Gesamt	190 745,91 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	349,60 € - 350,47 €
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und L	Dexamethason
Elotuzumab	88 225,80 €
Pomalidomid	111 056,01 €
Dexamethason	416,03 €
Gesamt	199 697,84 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	154,02 € - 154,57 €
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason	•
Pomalidomid	111 056,01 €
Dexamethason	193,68 €
Gesamt	111 249,69 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und	Dexamethason
Daratumumab	133 585,38 €
Lenalidomid	102 104,08 €
Dexamethason	186,23 €
Gesamt	235 875,69 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	333,38 € - 334,05 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und	Dexamethason
Daratumumab	121 969,26 €
Bortezomib	31 649,92 €
Dexamethason	147,69 €
Gesamt	153 766,87 €



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 11 von 14

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Theraple	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patlentin bzw. Patlent/Jahr	Kosten/ Patientin bzw Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzn	eimittel:				
Daratumumab in Kom	bination mit Pomalidomid und Dexa	methason			
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mono- klonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 8: 1 x wöchent- lich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1633€
Zweckmäßige Verglei	chstherapie:				
Bortezomib in Kombi	nation mit Dexamethason				
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 – 32	1 296 € - 2 592 €
Carfilzomib in Kombir	nation mit Lenalidomid und Dexamet	hason			
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	6 156 €
Carfilzomib in Kombir	nation mit Dexamethason				
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6318€
Daratumumab in Kom	bination mit Lenalidomid und Dexan	nethason			
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mono- klonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 8: 1 x wöchent- lich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1633€
Daratumumab in Kom	nbination mit Bortezomib und Dexam	ethason	•		
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mono- klonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €
Bortezomib in Kombi	nation mit pegyliertem, liposomalem	Doxorubici	n		
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Tag 4 21-Tage-Zyklus	8	648 €



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 12 von 14

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahi/ Zyklus	Anzahl/ Patlentin bzw. Patlent/Jahr	Kosten/ Patientin bzw Patient/Jahr	
Elotuzumab in Kon	nbination mit Lenalidomid und Dexame	thason				
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mono- klonalen Antikörpern	71 €	1 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €	
Elotuzumab in Kon	nbination mit Pomalidomid und Dexame	ethason				
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mono- klonalen Antikörpern	71 €	1 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 1	19	1349€	
	dultiplem Myelom, die mindestens zwe om-Inhibitor, erhalten haben und nach					
В	ezelchnung der Theraple	Ja	hrestheraplekosten	/Patientin bzw.	Patient	
Zu bewertendes Ar	zneimittel:					
Daratumumab in K	ombination mit Pomalidomid und Dexa	methason				
Daratumumab		133 585,38 €				
Pomalidomid	Pomalidomid		111 056,01 €			
Dexamethason		186,23 €				
Gesamt		244 827,62 €				

333,38 € - 334,05 €

00		Maria Maria		Language Calaborated and	- d D
∟aπiizomib	ın.	r.ombination	mıt	Lenaliaomia ur	nd Dexamethason

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Carfilzomib	90 845,00 €
Lenalidomid	102 104,08 €
Dexamethason	193,68 €
Gesamt	193 142,76 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	
Carfilzomib	171 177,42 €
Dexamethason	253,53 €
Gesamt	171 420,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	·
Bortezomib	15 824,96 € - 31 649,92 €
Dexamethason	104,56 € - 169,36 €
Gesamt	15 929,52 € - 31 819,28 €
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposo	malem Doxorubicin
Bortezomib	31 649,92 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	18 773,52 €
Gesamt	50 423,44 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Lenalidomid	102 104,08 €



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 13 von 14

Bez	elchnung der Theraple	Ja	hrestherapiekosten	/Patientin bzw.	Patient		
			312.87 €				
Gesamt		102 416.95 €					
Zusätzlich notwend	dige GKV-Leistungen	106,40					
	ination mit Lenalidomid und Dexame	-					
Elotuzumab		88 225.8	0 €				
Lenalidomid		102 104.					
Dexamethason		416,03 €					
Gesamt		190 74					
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			€ - 350,47 €				
	nbination mit Lenalidomid und Dexan	,.	000,47 0				
Daratumumab	Total Control of the Control	133 585.	38 <i>f</i>				
Lenalidomid		102 104.					
Dexamethason		186,23 €					
Gesamt		235 87					
	dige GKV-Leistungen	+	€ - 334,05 €				
	nbination mit Bortezomib und Dexam		004,000				
Daratumumab Daratumumab		1	121 969,26 €				
Bortezomib		31 649.92 €					
Dexamethason		147,69 €					
Gesamt		153 766,87 €					
	dige GKV-Leistungen	1	284,60 € - 285,21 €				
	setzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand			\			
Sonstige GKV-Leistu	-	Lauci iax	. To. dandar zozz,	,			
Bezelchnung der Theraple	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patlentin bzw. Patlent/Jahr	Kosten/ Patlentin bzw Patlent/Jahr		
Zu bewertendes Arzr	neimittel:				•		
Daratumumab in Kon	nbination mit Pomalidomid und Dexa	methason					
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mono- klonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 – 8: 1 x wöchent- lich Woche 9 – 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1633€		
Zweckmäßige Vergle	ichstherapie:		•				
Bortezomib in Komb	ination mit Dexamethason						
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1 296 € - 2 592 €		
Carfilzomib in Kombi	nation mit Lenalidomid und Dexamet	hason	•				
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	6 156 €		



Veröffentlicht am Mittwoch, 23. Februar 2022 BAnz AT 23.02.2022 B2 Seite 14 von 14

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Elnhelt	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patlentin bzw. Patlent/Jahr	Kosten/ Patlentin bzw Patlent/Jahr
Carfilzomib in Kombir	nation mit Dexamethason				
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6318€
Daratumumab in Kon	hbination mit Lenalidomid und Dexan	nethason	•		
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklo- nalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 8: 1 x wöchent- lich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1633€
Daratumumab in Kon	nbination mit Bortezomib und Dexam	ethason	•	•	
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklo- nalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €
Bortezomib in Kombi	nation mit pegyliertem, liposomalem	Doxorubici	in		
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Tag 4 21-Tage-Zyklus	8	648 €
Elotuzumab in Kombi	ination mit Lenalidomid und Dexamet	thason			
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mono- klonalen Antikörpern	71 €	1 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. Februar 2022 in Kraft

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

Berlin, den 3. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

> Der Vorsitzende Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Juli 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Daratumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2021 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 21. Januar 2022 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 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 Patientengruppen"

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 Ärztegesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom, mind. 1 Vorthe



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)

Steckbrief

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

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.08.2021
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.11.2021
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2021
- Beschlussfassung: Mitte Januar 2022
- · Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)
Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)
Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-716)

Modul 1

(pdf 568,84 kB)

Modul 2

(pdf 301,59 kB)

Modul 3

(pdf 1,81 MB)

Modul 4

(pdf 41,19 MB)

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/725/

01.11.2021 - Seite 1 von 5

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 5,58 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daratumumab (Darzalex)

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason:
 - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder
 - · Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
 - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason:

- · Bortezomib in Kombination mit liposomalem pegyliertem Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) oder
- · Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- · Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- · Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Stand der Information: August 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/725/

01.11.2021 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom, mind. 1 Vorthe Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,81 MB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom, mind. 1 Vorthe

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2021
- Mündliche Anhörung: 06.12.2021

Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.11.2021 elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile Stellungnahme - Daratumumab - 2021-08-01-D-716). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 06.12.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/725/

01.11.2021 - Seite 4 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom, mind. 1 Vorthe

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.06.2016 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.05.2017 (Verfahren eingestellt)

Verfahren vom 15.08.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.02.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.02.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.08.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.10.2021 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Dezember 2021 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

<u>Ablauf</u>

- 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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	22.11.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)	22.11.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), German-speaking Myeloma Multicenter Group	
(GMMG)*	23.11.2021
Amgen GmbH	18.11.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	19.11.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	19.11.2021
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.11.2021
Roche Pharma AG	22.11.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.11.2021

^{*}verfristet

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 Gmb	Н					
Herr Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Drießen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Schulat	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Kerßenboom	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)					
Herr Prof. Dr. Ludwig	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Spehn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellsch	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)					
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Studieng	ruppe Multi	oles Myelom	(DSMM)			
Herr Prof. Dr. Einsele	ja	ja	ja	ja	ja	nein

German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)						
Frau Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Amgen GmbH						
Frau Camdere	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Floßmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squi	bb GmbH & 0	Co. KGaA				
Frau Land	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Ludwig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschlar	nd GmbH & C	Co. KG				
Frau Dr. Barbus	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Strangl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline G	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG					
Frau Dr. Hülsmans	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Adad	k.A.	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Scherrer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	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	22.11.2021
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 1. November 2021 zum Wirkstoff Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, oder die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (Vorgang 2021-08-01-D-716) (1).	
Im Folgenden nimmt Janssen zu folgenden spezifischen Punkten Stellung:	
 Aussagesicherheit der Auswertungen durch Operationalisierung der bewertungsrelevanten Teilpopulation nach Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nach Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Eingangsdatum vom 15.07.2021, dessen abschließende Bewertung vor Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers am 20.07.2021 nicht mehr möglich war, ist Pd als solche explizit für Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie benannt. Somit sind Patienten mit Krankheitsprogression nach der letzten Therapie nicht länger Gegenstand der bewertungsrelevanten Teilpopulation. Das IQWiG merkt zusätzlich die prinzipielle Möglichkeit der 	Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Operationalisierung der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie an und begründet in der Folge, dass auf Grundlage des bislang eingereichten Zuschnittes maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können. Janssen passt die Analysepopulation dahingehend an und reicht Auswertungen unter Verwendung des resultierenden neuen Zuschnitts nach. Neben einer Aktualisierung der bereits im Nutzenbewertungsdossier eingeschlossenen Daten (1. Datenschnitt und 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt), umfasst die Nachreichung zusätzlicher nach Abfassung des Dossiers verfügbar gewordene reifere Daten, im Speziellen eine zusätzlich geplante Interimsanalyse, welche zur Präsentation auf der jährlichen Tagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (American Society of Hematology, ASH) am 19.08.2021 durchgeführt wurde (im Folgenden "ASH-Datenschnitt") (2).	
 Erläuterung der Patientenrelevanz des Endpunktes "Zeit bis zur symptombegleiteten Progression" Janssen erläutert, warum der Endpunkt "Zeit bis zur symptombegleiteten Progression" aussagekräftig und patientenrelevant und deshalb in der Nutzenbewertung für die Zusatznutzenableitung heranzuziehen ist. 	Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten
 Klarstellung zu Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten – Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung 	Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Janssen stellt klar, dass es sich bei den im Nutzenbewertungsdossier dargestellten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten um Analysen der Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung handelt. Um der zusätzlichen Relevanz der Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung in der Indikation des Multiplen Myeloms Rechnung zu tragen, werden diese Auswertungen ergänzt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.	(Wild voil) & Dividus gerality
Klarstellung zu Angaben zur medianen Beobachtungsdauer Janssen stellt klar, dass die Angaben zur medianen Beobachtungsdauer die absolute mediane Nachbeobachtungsdauer zum Zeitpunkt des 120-Tage- Sicherheitsupdates darstellen und nicht die endpunktspezifische Nachbeobachtungsdauer für die Auswertungen zur Verträglichkeit.	Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten
Die nachfolgende Tabelle 1 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (D-Pd) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit unter Berücksichtigung der nun vorliegenden aktualisierten Evidenz der Studie APOLLO zusammen. Zur Zusatznutzenableitung werden in der Nutzenkategorie Mortalität die Ergebnisse des 1. Datenschnittes herangezogen. Reifere Daten zum Gesamtüberleben aus dem 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt und dem	

	I
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
ASH-Datenschnitt werden ergänzend deskriptiv dargestellt, da eine statistische Auswertung nicht erfolgt ist. In den Nutzenkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit werden die Ergebnisse des ASH-Datenschnitts als reifste und belastbarste verfügbare Daten zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Bei Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten werden auch die mit der Stellungnahme ergänzten Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
basierend auf der Studie APOLLO	
Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie APOLLO (D-Pd vs. Pd)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert ^a	
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
Mortalität	
Gesamtüberleben	
1. Datenschnitt – 21.07.2020	
NA vs. NA Monate	
HR: 0,78 [0,49; 1,24] p=0,2992	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
120-Tage Sicherheitsdatenschnitt – 15.11.2020 b	
31,08 vs. 19,61 Monate	
ASH-Datenschnitt - 19.08.2021 b	
31,08 vs. 21,03 Monate	
Morbidität (ASH Datenschnitt - 19.08.2021)	
Zeit bis zur symptombegleiteten Progression	
HR: 0,59 [0,43; 0,81] p=0,0011	
Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie	
HR: 0,62 [0,44; 0,88] p=0,0071	
Progressionsfreies Überleben (ergänzend dargestellt)	
HR: 0,62 [0,45; 0,85] p=0,0028	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ^c Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	
Fatigue: HR: 0,64 [0,41; 0,98] p=0,0404	
Dyspnoe: HR: 0,35 [0,18; 0,67] p=0,0015	
ergänzende Darstellung Schmerz: HR: 0,59 [0,36; 0,97] p=0,0368	

### Comparison of the Comparis	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
Übelkeit und Erbrechen: HR: 0,36 [0,16; 0,81] p=0,0137 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ASH Datenschnitt - 19.08.2021) EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Cate to bis zur dauerhaften Verschlechterung >= MCID 10 Punkte Emotionale Funktion: HR: 0,43 [0,26; 0,71] p=0,0011 Rollenfunktion: HR: 0,61 [0,38; 0,97] p=0,0385 EORTC QLQ-W20 Funktionsskalen Cate to bis zur dauerhaften Verschlechterung >= MCID 10 Punkte Zukunftsperspektive: HR: 0,40 [0,23; 0,70] p=0,0012 Verträglichkeit Jegliche Unerwünschte Ereignisse HR: 1,06 [0,79; 1,41] p=0,7074 Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3 HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse		(wird vom G-BA ausgefüllt)
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen c Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung >= MCID 10 Punkte Emotionale Funktion: HR: 0,43 [0,26; 0,71] p=0,0011 Rollenfunktion: HR: 0,61 [0,38; 0,97] p=0,0385 EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen c Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung >= MCID 10 Punkte Zukunftsperspektive: HR: 0,40 [0,23; 0,70] p=0,0012 Verträglichkeit Jegliche Unerwünschte Ereignisse HR: 1,06 [0,79; 1,41] p=0,7074 Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >= 3 HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung >= MCID 10 Punkte Emotionale Funktion: HR: 0,43 [0,26; 0,71] p=0,0011 Rollenfunktion: HR: 0,61 [0,38; 0,97] p=0,0385 EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen cate bis zur dauerhaften Verschlechterung >= MCID 10 Punkte Zukunftsperspektive: HR: 0,40 [0,23; 0,70] p=0,0012 Verträglichkeit Jegliche Unerwünschte Ereignisse HR: 1,06 [0,79; 1,41] p=0,7074 Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3 HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	
Rollenfunktion: HR: 0,61 [0,38; 0,97] p=0,0385 EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung >= MCID 10 Punkte Zukunftsperspektive: HR: 0,40 [0,23; 0,70] p=0,0012 Verträglichkeit Jegliche Unerwünschte Ereignisse HR: 1,06 [0,79; 1,41] p=0,7074 Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3 HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	• •	
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen c Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung >= MCID 10 Punkte Zukunftsperspektive: HR: 0,40 [0,23; 0,70] p=0,0012 Verträglichkeit Jegliche Unerwünschte Ereignisse HR: 1,06 [0,79; 1,41] p=0,7074 Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3 HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Emotionale Funktion: HR: 0,43 [0,26; 0,71] p=0,0011	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung >= MCID 10 Punkte Zukunftsperspektive: HR: 0,40 [0,23; 0,70] p=0,0012 Verträglichkeit Jegliche Unerwünschte Ereignisse HR: 1,06 [0,79; 1,41] p=0,7074 Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >= 3 HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Rollenfunktion: HR: 0,61 [0,38; 0,97] p=0,0385	
Verträglichkeit Jegliche Unerwünschte Ereignisse HR: 1,06 [0,79; 1,41] p=0,7074 Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3 HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	· ·	
Jegliche Unerwünschte Ereignisse HR: 1,06 [0,79; 1,41] p=0,7074 Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3 HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Zukunftsperspektive: HR: 0,40 [0,23; 0,70] p=0,0012	
HR: 1,06 [0,79; 1,41] p=0,7074 Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3 HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Verträglichkeit	
Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3 HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Jegliche Unerwünschte Ereignisse	
HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	HR: 1,06 [0,79; 1,41] p=0,7074	
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3	
	HR: 1,06 [0,78; 1,43] p=0,7087	
HR: 1,13 [0,76; 1,69] p=0,5454	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	
	HR: 1,13 [0,76; 1,69] p=0,5454	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	
HR: 0,95 [0,21; 4,32] p=0,9436	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	
HR: 0,12 [0,01; 1,16] p=0,0666	
Signifikante PT	
Lymphopenie: HR: 7,42 [1,68; 32,85] p=0,0083	
Febrile Neutropenie: HR: 8,66 [1,09; 68,55] p=0,0409	
a: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. >=4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)	
b: Unter Berücksichtigung der noch ausstehenden finalen Analyse zum Gesamtüberleben erfolgt zum 120-Tage Verträglichkeitsdatenschnitt und ASH-Datenschnitt keine formale Hypothesentestung und es wird eine rein deskriptive Darstellung des Gesamtüberlebens vorgenommen	
c: Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die jeweils konservativere Analyse für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Verschlechterung bzw. die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	
Quelle: Anlagedokument A (3, 4), Anlagedokument B (5, 6), Anlagedokument C (7, 8)	
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analoge Scale, EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myeloma Module 20, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NA: Nicht verfügbar, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class,	
UE: Unerwünschte Ereignisse	
Unter Einbezug der Anmerkungen sowie der zusätzlich eingereichten Daten zur Studie APOLLO ist nun in Abweichung von der in Abschnitt 4.4.2 des Nutzenbewertungsdossiers vorgenommenen Einordnung aus Sicht von Janssen eine Quantifizierung des Zusatznutzens für D-Pd	
möglich. Nach Abwägung von deutlichen, statistisch signifikanten Vorteilen, sowohl in der Morbidität als auch in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber zwei statistisch signifikanten Nachteilen in den unerwünschten Ereignissen, sieht	
Janssen in der Gesamtbewertung auf Grundlage der mit der Stellungnahme eingereichten Unterlagen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von D-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd als belegt an.	In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:
Die vorliegenden Daten zum medianen Gesamtüberleben lassen erkennen, dass eine deutliche Überlebenszeitverlängerung unter D-Pd	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH		
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung	
	(wird vom G-BA ausgefüllt)	
im Vergleich zu Pd erwartbar ist. Eine statistische Auswertung zum Gesamtüberleben wird mit der finalen Analyse, die in der ersten Hälfte des Jahres 2022 erwartet wird, vorliegen. Die Bewertung des Zusatznutzens auf Grundlage der mit dieser Stellungnahme eingereichten Unterlagen ist daher noch nicht als abschließende Bewertung zu betrachten.	a) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt. b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben Für diese Patientengruppen liegen Daten der Phase III-Studie APOLLO vor, in der Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) mit Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen wird. Die bewertungsrelevante Teilpopulation der APOLLO-Studie bezieht sich auf Erwachsene, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung zeigt sich	
	rai die Zeit dis Zai bestätigten dadernatien versemeenterdig Zeigt sich	

in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil für D-Pd in der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	 (wird vom G-BA ausgefüllt) Symptomskala Fatigue. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt für die Skalen emotionale Funktion und Zukunftsperspektive ein Vorteil von D-Pd vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Lymphopenie und febrile Neutropenie Nachteile für D-Pd. Insgesamt stellt der G-BA für D-Pd gegenüber Pd einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest. b2) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen
	Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4, Z.41- 44; S.5, Z.11- 24; S.12, 3- 11; S.19, Z.7-29;	Aussagesicherheit der Auswertungen durch Operationalisierung der bewertungsrelevanten Teilpopulation nach Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Zitat aus der Nutzenbewertung (S.5 und S.12): "Der pU zieht für Fragestellung 2 die Teilpopulation mit ≥ 2 vorherigen Therapien heran (in beiden Studienarmen jeweils 135 Patientinnen und Patienten). Diese Teilpopulation schließt Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression sowohl unter als auch nach der letzten Therapie ein und umfasst damit auch Patientinnen und Patienten, die nicht unter das Anwendungsgebiet von Pomalidomid + Dexamethason fallen (d. h. Patientinnen und Patienten, die nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben). Der pU macht keine Angaben dazu, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie in der von ihm operationalisierten Teilpopulation ist. Allerdings lässt sich basierend auf den Angaben zum Anteil der refraktären Patientinnen und Patienten abschätzen, dass dieser bei mindestens 78 % liegt. Dies wird in der vorliegenden Situation als hinreichende Annäherung an 80 % betrachtet. Allerdings wäre es dem pU grundsätzlich möglich gewesen, die relevante Teilpopulation unter Berücksichtigung der Einschränkungen für die Vergleichstherapie	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Pomalidomid + Dexamethason) zu operationalisieren. Die sich hieraus ergebende Unsicherheit führt bei der Aussagesicherheit dazu, dass maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, vergeben werden können. [] Für beide Fragestellungen weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab, indem er jeweils die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer Beratung aus dem Jahr 2020 benennt. Diese beruhte auf dem vorläufigen Anwendungsgebiet von Daratumumab, welches Patientinnen und Patienten umfasst, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason umfasst über diese Patientengruppe hinaus allerdings auch solche, die nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Auf Basis des zugelassenen Anwendungsgebiets erfolgte daher am 06.07.2021 eine Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA." Anmerkung:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aktualisierung der bewertungsrelevanten Daten des Nutzenbewertungsdossiers (1. Datenschnittes sowie des 120-Tage Sicherheitsdatenschnittes) zur Zulassungsstudie APOLLO Nach Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie am 06.07.2021 (Postalischer Eingang bei Janssen: 15.07.2021), deren Umsetzung im Rahmen des Nutzenbewertungsdossiers nicht mehr möglich war, ist Pd als solche explizit für Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie benannt, sodass Patienten mit Krankheitsprogression nach der letzten Therapie nicht länger Gegenstand der bewertungsrelevanten Patientenpopulation sind (9). Die im Dossier dargestellte Analysepopulation schließt auch Patienten ein, die eine Progression erst mehr als 60 Tage nach Beendigung der letzten Therapielinie aufweisen. Die nun angepasste Analysepopulation umfasst erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Dies entspricht der Definition gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie CC-4047-MM-003 zu Pd, die ebenfalls im Nutzenbewertungsverfahren zu Pd herangezogen wurde (10). Unter Berücksichtigung der neu zugeschnittenen Analysepopulation stellt Janssen die bereits im Nutzenbewertungsdossier dargestellten Analysen zum 1. Datenschnitt (Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Zelie	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wha voin a breadsperdite)
	Lebensqualität) und 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt (Mortalität [deskriptive Analyse], Verträglichkeit) im Anlagedokument A dar.	
	Die Darstellungen umfassen neben demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika die jeweiligen Tabellen und korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven zu den Hauptanalysen und den Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm aller Endpunkte. Für den 120-Tage Sicherheitsdatenschnitt werden ergänzende, deskriptive Analysen zum Gesamtüberleben präsentiert. Für die Verträglichkeit werden Gesamtraten sowie Ergebnisse auf Ebene der SOC und PT sowie UE von besonderem Interesse dargestellt. Weiterführende Daten können den beigefügten Zusatzanalysen-Dokumenten (3, 4, 11-13) entnommen werden.	
	Ergänzung von nach Abfassung des Dossiers verfügbar gewordenen reiferen Daten zur Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Verträglichkeit aus der Studie APOLLO unter Verwendung einer zusätzlich geplanten Interimsanalyse, welche zur Präsentation auf der jährlichen ASH-Tagung durchgeführt wurde. Im Rahmen der jährlich stattfindenden ASH-Tagung, welche vom 1114. Dezember in Atlanta, USA stattfinden wird, wurde am 19.08.2021, ca. 1 Jahr nach der 1. Interimsanalyse, ein zusätzlicher Datenschnitt für die Studie APOLLO durchgeführt (2). Bereits für frühere Studien zu Daratumumab	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	wurden zusätzliche Datenschnitte zur Präsentation auf der ASH-Tagung durchgeführt.	
	Für den gegenständlichen Datenschnitt mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von insgesamt 31,3 Monaten liegt mit Ergebnissen zu Endpunkten in den Nutzenkategorien der Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit, eine nun aktualisierte und aussagekräftigere Evidenzgrundlage zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von D-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd vor.	
	In der Nutzenkategorie Mortalität wird für das Gesamtüberleben im Folgenden eine deskriptive Analyse dargestellt, die keiner formalen Hypothesentestung unterliegt und somit keine Effektschätzer und p-Werte liefert (eine analoge Darstellung erfolgt auch für den 120-Tage Sicherheitsdatenschnitt). Wie dem statistischen Analyseplan zu entnehmen ist, liegt der Studie APOLLO zur formalen Hypothesentestung ein präspezifiziertes Testverfahren zugrunde, welches nach formaler Hypothesentestung des primären Endpunktes PFS ein hierarchisches Testverfahren für die sekundären Endpunkte Ansprechen, MRD-Negativität und Gesamtüberleben vorsieht (14). Die nächste statistische Auswertung des Gesamtüberlebens ist zum Zeitpunkt der finalen Analyse unter Berücksichtigung einer präspezifizierten Alpha-Spending Funktion vorgesehen. Erst basierend auf dieser Analyse wird es möglich sein, D-Pd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd in der Nutzenkategorie	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Mortalität unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes	
	des Effekts abschließend zu bewerten. Die finale Analyse der Studie APOLLO wird für die erste Hälfte des Jahres 2022 erwartet.	
	Unter Berücksichtigung der neu zugeschnittenen Analysepopulation stellt Janssen die Ergebnisse des ASH-Datenschnittes im Anlagedokument B dar.	
	Die Darstellungen umfassen, analog zur Darstellung im Anlagedokument A,	
	die jeweiligen Tabellen und korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven zu den Hauptanalysen und den Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm aller	
	Endpunkte. Für die Verträglichkeit werden die Gesamtraten, Ergebnisse auf	
	Ebene der SOC und PT sowie die UE von besonderem Interesse dargestellt. Weiterführende Daten können den beigefügten Zusatzanalysen-	
	Dokumenten (5, 6, 15) entnommen werden.	
	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus dem ASH-Datenschnitt	
	können der Gesamtschau in Tabelle 1 entnommen werden.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Janssen erkennt an, dass unter Berücksichtigung der angepassten Definition	Bezüglich Patientenpopulation b1) legt der
	der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Anpassung der bewertungsrelevanten Analysepopulation sachgerecht ist. Daher wird	pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die
	angeregt, unter Berücksichtigung der im Rahmen der Stellungnahme	Nutzenbewertung die Teilpopulation der Studie APOLLO

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	nachgereichten Daten Hinweise anstatt maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abzuleiten. Zusätzlich wird angeregt, die sich aus dem ASH-Datenschnitt ergebende aktuelle Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von D-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd zu berücksichtigen. Des Weiteren wird angemerkt, dass eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität zeitnah mit dem Vorliegen der finalen Analyse, die für die erste Hälfte 2022 geplant ist, erwartbar ist.	vor, welche zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt hat. Für Erwachsene mit einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapie ist die in der Studie verwendete Vergleichstherapie Pd nicht zugelassen. Für die vorliegende Nutzenbewertung der Patientenpopulation b1) sind daher die Ergebnisse der Teilpopulation der APOLLO-Studie relevant, welche zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt hat. Die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend dem final zugelassenen Anwendungsgebiet konnte erst nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und somit kurz vor Einreichung des Dossiers erfolgen, sodass der pharmazeutische Unternehmer die bewertungsrelevante Teilpopulation in seinem Dossier nicht adäquat

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		berücksichtigen konnte. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer
		die Ergebnisse der APOLLO-Studie für die bewertungsrelevante Teilpopulation der Erwachsenen mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie ein. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.
		Hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet.
		Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der laufenden, offenen, randomisierten Phase III-Studie APOLLO.
		Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
		Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der

Stellunghermer. Junissen endg ombri		
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen
		Zusatznutzen abgeleitet werden.
		Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Unsicherheiten verbleiben, da zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung verfügbaren Datenschnitts verhältnismäßig wenig Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben aufgetreten sind.
		Aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft. Zudem liegen für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität abnehmende und stark differenzielle Rücklaufquoten vor.
		Infolge der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung wird auch der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ereignissen (≥ 1 Wirkstoffkomponente) als hoch verzerrt eingestuft.
S.31, Z.30- 31; S.32,	Patientenrelevanz des Endpunktes "Zeit bis zur symptombegleiteten Progression" Zitat aus der Nutzenbewertung (S.31f)	
Z.1-9	"Eine symptomatische Krankheitsprogression ist grundsätzlich patientenrelevant. Die gewählte Operationalisierung des Endpunkts symptombegleitete Progression ist allerdings nicht geeignet, eine symptomatische Krankheitsprogression adäquat zu erfassen. Es handelt sich um einen post hoc definierten Endpunkt; der Ein- oder Ausschluss bestimmter UEs, schwerer UEs oder Items der vorgelegten Liste wird durch den pU jedoch nicht anhand präspezifizierter Kriterien begründet. Die angewandte Methodik zur Auswahl der Kriterien ist unzureichend beschrieben. Eine zeitliche Nähe ist zudem kein hinreichender Beleg für einen Zusammenhang. Dies gilt insbesondere unter dem Aspekt, dass in der vom pU vorgelegten Operationalisierung beide Ereignisse (Progressionsereignis und Auftreten eines durch den pU als patientenrelevant eingestuften Symptoms) innerhalb eines relativ großen Zeitraumes von 60 Tagen auftreten konnten."	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Anmerkung:	
	In klinischen Studien sowie der klinischen Verlaufskontrolle sind zahlreiche Endpunkte und Parameter etabliert, welche direkt auf die Erfassung des Tumorwachstums gerichtet sind. Insofern diese mittels laborparametrischer und bildgebender Verfahren erhoben werden, werden sie in der Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant erachtet.	
	Der post-hoc definierte Endpunkt "Zeit bis zur symptombegleiteten Progression" verbindet für den Patienten spürbare Ereignisse mit einer objektiv belegten Tumorentwicklung. Damit steht für die Nutzenbewertung ein Morbiditätsendpunkt zur Verfügung, der es erlaubt, klinisch und patientenrelevante Wirksamkeitsunterschiede von Therapien darzustellen. In Ergänzung zu den allgemein anerkannten, objektiven Progressionsereignissen (gemessen mittels International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien) wird untersucht, inwieweit das Progressionsgeschehen mit körperlich spürbaren Ereignissen einhergeht. Somit wird ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt für das Progressionsgeschehen abgebildet.	
	Janssen begrüßt in diesem Zusammenhang die Einschätzung des IQWiG, dass eine symptombegleitete Krankheitsprogression grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen ist. Durch Vorlage weiterer Informationen wird dargelegt, dass die vorgelegten Auswertungen zur Zeit bis zur symptombegleiteten Progression als spezifisch für die frühe	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
26.16	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(whatem e by tausgetaile)
	Nutzenbewertung durchgeführte Analyse, in Erweiterung des Endpunkts PFS, mit hinreichender Sicherheit eine Ableitung eines patientenrelevanten Zusatznutzens erlaubt.	
	Details zum Vorgehen hinsichtlich der Definition, der Erhebung und der Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur symptombegleiteten Progression wurden transparent im Statistical Analysis Report (SAR) dargestellt, welcher als Ergänzung zum formellen Statistical Analysis Plan (SAP) der Studie APOLLO explizit für die Analyse von Symptom-assoziierten Progressionsereignissen im Kontext der frühen Nutzenbewertung erstellt und in Modul 5 des Nutzendossiers bereits eingereicht wurde. Der SAR wurde entsprechend der oben ausgeführten Nachreichungen (vgl. 1. Stellungnahme-Thema) aktualisiert und mit der Stellungnahme erneut vorgelegt (16). Das im SAR beschriebene Vorgehen ist aus Sicht Janssens zielführend, um mit hinreichender Sicherheit nur die patientenrelevanten Progressionsereignisse zu identifizieren. Dies geschieht durch den zeitlichen Zusammenhang von myelomassoziierter Symptomatik und objektiven klinischen Progressionsereignissen (nach IMWG-Kriterien) und wird im Folgenden detailliert erörtert.	
	In diesem Kontext kann zunächst festgehalten werden, dass eine Kausalitätsannahme im Hinblick auf die Beziehung des Progressionsereignisses (nach IMWG-Kriterien) und des patientenrelevanten Symptoms nicht auf der zeitlichen Koinzidenz dieser beiden Ereignisse	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	beruht. Vielmehr ist hierbei die Plausibilität von Ursache und Wirkung vor dem Hintergrund zugrundeliegender biologischer Mechanismen im Multiplen Myelom und Konsistenz mit regelhaft in Forschung und klinischer Praxis beobachteter Progressionssymptomatik von Bedeutung.	
	Im Folgenden werden zwei Aspekte der Operationalisierung erläutert, die Auswahl des Zeitraums sowie die Auswahl der myelomassoziierten Symptome.	
	Auswahl des Zeitraums (+/- 30 Tage um das objektive Progressionsereignis)	
	Im vorliegenden Fall ist die Definition eines Zeithorizonts zwingend erforderlich, um den zeitlichen Bezug des objektiven Progressionsereignisses und der myelomassoziierten Symptomatik herzustellen.	
	Die Erhebung der IMWG-Kriterien zur Bestimmung eines Progressionsereignisses wurden in der Studie APOLLO zu Beginn jedes Therapiezyklus (alle 28 Tage) durchgeführt. Zwischen zwei Zeitpunkten, zu welchen objektive Progressionsereignisse diagnostiziert werden können, liegen entsprechend jeweils 27 Tage zuzüglich einer erlaubten Abweichung von +/- 3 Tagen (17). Rückschlüsse, wann innerhalb dieses Zeitfensters das Progressionsgeschehen tatsächlich eingetreten ist, sind nicht möglich. Demgegenüber kann ein qualifizierendes myelomassoziiertes Symptomereignis aufgrund der einhergehenden spürbaren Beeinträchtigung der Studienteilnehmer zu jedem Zeitpunkt im Studienverlauf diagnostiziert	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	und bspw. mittels MedDRA Kodierung erfasst werden. Um sicherzustellen, dass der Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression zwischen zwei Erhebungszeitpunkten der IMWG-Kriterien alle qualifizierenden, myelomassoziierten Symptomereignisse erfasst, wurde das Zeitfenster von 30 Tagen vor und nach der Diagnose des Progressionsereignisses definiert. Das Vorgehen stellt somit eine lückenlose Abbildung von patientenrelevantem Progressionsgeschehen sicher.	
	Das IQWiG kritisiert in diesem Kontext, dass der gewählte Zeitraum relativ groß sei, woraus sich Unsicherheiten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Symptom- und Progressionsereignis ergeben könnten. Eine Einordnung der damit potenziell einhergehenden Unsicherheit kann durch die Betrachtung von Sensitivität und Spezifität des Endpunktes erfolgen. Im Allgemeinen bezeichnet Sensitivität den Anteil tatsächlich positiver Ereignisse, die im Rahmen einer Messung als positiv identifiziert werden. Je höher dieser Anteil, desto niedriger ist der Anteil positiver Ereignisse, die fälschlicherweise als negativ identifiziert werden (falsch-negativ). Spezifität hingegen beschreibt den Anteil tatsächlich negativer Ereignisse, die im	
	Rahmen einer Messung als negativ identifiziert werden. Je höher dieser Anteil, desto niedriger ist der Anteil negativer Ereignisse, die fälschlicherweise als positiv identifiziert werden (falsch-positiv). Bei der Erhebung progressionsassoziierter Symptome sollen Symptome, die tatsächlich in Beziehung mit dem Progressionsgeschehen stehen, mit hinreichender Sicherheit mit dem Progressionsereignis in Verbindung	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	gebracht werden (hohe Sensitivität). Gleichzeitig sollen jedoch andere beobachtete körperliche Symptome, welche keine unmittelbare Progressionssymptomatik darstellen, mit gleichermaßen vertretbarer Sicherheit, nicht mit dem Progressionsereignis in Verbindung gebracht werden (hohe Spezifität).	
	Folgt man der Einschätzung des Instituts, nach welcher der Zeitraum tendenziell zu groß gewählt wurde, so kann eine potenzielle Verzerrung im konkret vorliegenden Fall jedoch primär zuungunsten der Spezifität und nicht zuungunsten der Sensitivität des Endpunkts ausfallen. Aus Sicht von Janssen werden durch die Wahl des Zeitfensters die patientenrelevanten Progressionsereignisse insgesamt mit hoher Sensitivität und Spezifität abgebildet.	
	Auswahl der patientenrelevanten myelomassoziierten Symptome	
	Für die vorliegende Auswertung zum Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression wurden patientenrelevante, myelomassoziierte Symptome basierend auf verfügbaren Daten zu patientenberichteten Symptomskalen und unerwünschten Ereignissen operationalisiert. Der Ein- oder Ausschluss der myelomassoziierten Symptomatik beruht auf einem systematischen Vorgehen unter Berücksichtigung von Sekundärliteratur sowie unter Konsultation medizinischer Experten. Die von der Analyse umfassten Symptomereignisse wurden zudem entsprechend einem anerkannten und in der Studie APOLLO	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zelic	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird voin & bridding)
	präspezifizierten Instrumentariums erhoben, da der Endpunkt bezüglich qualifizierender Symptomatik auf Ereignisse zurückgreift, die mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA], Version 22.1 erhoben, bzw. über spezifische Fragen der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 erfasst wurden (16).	
	Zusammenfassend wird gezeigt wird, dass eine Behandlung mit D-Pd deutlich und statistisch signifikant das patientenrelevante Progressionsgeschehen verringert. Eine potenzielle Verzerrung kann aus Sicht Janssens maximal die Aussagewahrscheinlichkeit, nicht jedoch die grundsätzliche Eignung des Endpunkts zur Ableitung eines Zusatznutzens beeinflussen.	
	Das Risiko eines Progressionsgeschehens ist unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd um 41% verringert (HR: 0,59 [0,43; 0,81]; p=0,0011) Die Auswertungen der patientenberichteten Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 zeigen in Konsistenz hierzu, dass es unter Behandlung von D-Pd im Vergleich zu Pd weniger häufig zu einer Verschlechterung der myelomspezifischen Symptome Fatigue, Dyspnoe, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen kommt. Insbesondere für krankheitsspezifische Symptome ist ein Zusammenhang mit dem zugrundeliegenden Tumorwachstum erwartbar. Die Konsistenz der beobachteten Effekte im Hinblick auf die symptombegleitete Progression mit den Ergebnissen zur patientenberichteten Symptomatik bestätigt, dass der	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Endpunkt geeignet ist, um eine patientenrelevante Morbiditätszunahme abzubilden.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Janssen regt an, die hier vorliegende Auswertung zur symptombegleiteten Progression für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Der Endpunkt misst objektiv belegte und körperlich spürbare Tumorentwicklung und damit das patientenrelevante Progressionsgeschehen. Das Risiko eines Progressionsereignisses, welches mit eindeutig patientenrelevanter Symptomatik einhergeht, ist unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd um 41% verringert. Damit steht für die Nutzenbewertung ein Morbiditätsendpunkt zur Verfügung, der geeignet ist, patientenrelevante Wirksamkeitsunterschiede von Therapien darzustellen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Krankheitsprogression erfolgte wie oben beschrieben anhand der IMWG-Kriterien. Als zeitliche Nähe zu einer Krankheitsprogression war ein Zeitraum von jeweils 30 Tagen vor und nach dem Eintreten des Progressionsereignisses definiert.
		Grundsätzlich wird die Krankheitsprogression verbunden mit einer Symptomatik als patientenrelevant bewertet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Operationalisierung des Endpunktes wird jedoch als nicht geeignet erachtet, um eine symptomatische Krankheitsprogression adäquat zu erfassen. Zum einen hat der pharmazeutische Unternehmer die Methodik zur
		Auswahl der als patientenrelevant definierten Symptome nicht ausreichend begründet und es lagen auch keine präspezifizierten Kriterien für die Auswahl vor. Zum anderen ist eine zeitliche Nähe kein hinreichender Beleg für einen Zusammenhang zwischen Krankheitsprogression und Symptomauftreten, insbesondere da im vorliegenden Fall die Krankheitsprogression und das Auftreten der Symptome

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		innerhalb eines relativ großen Zeitraumes von 60 Tagen auftreten konnten. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme verweist der pharmazeutische Unternehmer auf die im Statistical Analysis Report (SAR) hinterlegten Informationen. Diese als auch die weiteren Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind jedoch nicht geeignet, die oben ausgeführten Kritikpunkte an der zugrundeliegenden Operationalisierung und der nicht ausreichenden Begründung zur Auswahl der Symptome zu beheben. Aufgrund der beschriebenen Gesichtspunkte wird der Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.33, Z.2-14	Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten Zitat aus der Nutzenbewertung (S.33) "Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant. Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, ob es sich bei der Zeit bis zur Verschlechterung um die Zeit bis zur 1. Verschlechterung oder um die Zeit bis zu einer dauerhaften Verschlechterung handelt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich um die Zeit bis zur 1. Verschlechterung handelt. Gemäß statistischem Analyseplan war die Zeit bis zur Verschlechterung über ein mittels verteilungsbasierter Methoden ermitteltes Responsekriterium präspezifiziert. Hierbei war auch der Tod wegen Progression als Verschlechterung definiert. In der in Modul 4 B vorliegenden Operationalisierung Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gibt es jedoch keine Hinweise darauf, dass Tod als Verschlechterung definiert wurde."	
	Anmerkung:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie vom IQWiG angenommen, handelt es sich bei den im Nutzenbewertungsdossier dargestellten Auswertungen um Analysen der Zeit bis zur 1. Verbesserung bzw. 1. Verschlechterung. Abweichend von den Angaben im statistischen Analyseplan, wurde der Tod wegen Progression in den im Nutzenbewertungsdossier dargestellten Analysen nicht als Verschlechterung definiert.	
	Um der zusätzlichen Relevanz der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. dauerhaften Verschlechterung in der Indikation des Multiplen Myeloms, welche insbesondere im Verfahren zu Isatuximab (18) herausgestellt wurde, Rechnung zu tragen, stellt Janssen für den 1. Datenschnitt und den ASH-Datenschnitt der Studie APOLLO auch Analysen zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung im Rahmen der gegenständlichen Stellungnahme und dem beigefügten Anlagedokument C dar.	
	Hierbei werden sowohl Analysen dargestellt, in denen Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verbesserung bzw. Verschlechterung festgestellt wurde, als non-Responder gewertet wurden ("bestätigt dauerhaft") (8, 19), als auch solche Analysen, in denen diese Patienten als Responder mit einbezogen wurden ("dauerhaft") (7, 20).	
	Grundsätzlich erachtet Janssen in der Indikation des Multiplen Myeloms sowohl eine Verschlechterung als auch eine Verbesserung in den patientenberichteten Endpunkten als ein patienten- und damit auch	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	bewertungsrelevantes Ergebnis. In der vorliegenden Bewertungssituation liegen jedoch nur für die Analysen zur Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung statistisch signifikante Ergebnisse vor.	
	<u>Operationalisierung</u>	
	Die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verbesserung ist definiert als eine Verbesserung um mindestens die MCID im Vergleich zur Baseline, bei welcher das Responsekriterium (Veränderung >= MCID im Vergleich zur Baseline) in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt.	
	Analog dazu ist die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung definiert als eine Verschlechterung um mindestens die MCID im Vergleich zur Baseline, bei welcher das Responsekriterium (Veränderung >= MCID im Vergleich zu Baseline) in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt.	
	Darüber hinaus stellt Janssen pro Arm den Anteil jener Patienten gesondert für jede Skala der patientenberichteten Endpunkte dar, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verbesserung bzw. Verschlechterung aufweisen.	
	Vollständige Darstellung in Anhang C	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Analysen werden sowohl für den 1. Datenschnitt als auch für den ASH-Datenschnitt dargestellt. Für beide Datenschnitte befinden sich die Hauptanalysen (Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung) und weiterführenden Analysen (Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung) inklusive entsprechender Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm sowie korrespondierender Kaplan-Meier Kurven im Anlagedokument C. Zusätzlich kann Anhang C auch die vollständige Auflistung der Anteile der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verbesserung bzw. Verschlechterung zur letzten	
	Interpretation von Analysen zur Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung Unter besonderer Berücksichtigung der Situation, in welcher der Anteil der Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung festgestellt wurde, mehr als 10 % pro Arm beträgt und die Anteile zwischen den Behandlungsarmen in einem relevanten Maß voneinander abweichen, wird eine gesonderte Einordnung der statistisch signifikanten Ergebnisse pro Skala vorgenommen. Dabei wird insbesondere sichergestellt, dass in Abhängigkeit der Anteile der nicht-berücksichtigten Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung festgestellt wurde, keine Verzerrung zugunsten der	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(,
	Behandlung mit D-Pd vorliegt, die Einfluss auf die grundsätzlich hinreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse hätte.	
	Speziell für die Skalen, in denen relevant häufiger Patienten aus dem D-Pd-Arm eine Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt aufweisen, stellt für die Ableitung des Zusatznutzens die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Berücksichtigung dieser Patienten als Responder) die konservative Analyse dar, die unter der Annahme einer potenziellen Verzerrung nur zuungunsten der Intervention mit D-Pd verzerrt sein kann. Analog dazu stellt für die Skalen, in denen relevant häufiger Patienten aus	
	dem Pd-Arm eine Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt aufweisen, für die Ableitung des Zusatznutzens die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung die konservative Analyse dar, in der zusätzliche Verschlechterungs-Ereignisse zum letzten Erhebungszeitpunkt im Pd-Kontrollarm keine Berücksichtigung finden. Unter der Annahme einer potenziellen Verzerrung, können die Ergebnisse auch in diesem Fall nur zuungunsten der Intervention mit D-Pd verzerrt sein.	
	Eine ergänzende Darstellung erfolgt für statistisch signifikante Ergebnisse solcher Analysen, bei denen zwischen den Studienarmen eine deutliche Abweichung von >15% zwischen den Anteilen der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt besteht. In dieser Situation besteht die begründete Annahme, dass abhängig von der Berücksichtigung (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) bzw. Nicht-	

	ungnenner. Janssen-Chag C		
Seite	e, Stellungnahme mit Be	ründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	2		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen z Anhang im Volltext be	iert werden, müssen diese eindeutig benannt und im gefügt werden.	
	dieser Patienten ei	bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung e derartige Diskrepanz besteht, dass aus de keine aussagekräftigen Ergebnisse erwartet werde	n
	<u>Ergebnisse</u>		
	Ergebnisse aus den Verschlechterung und dauerhaften Verschle zwingend notwendig, betrachten, bei dene einmalige) Verschlech Responder in die A	le Aussagesicherheit der statistisch signifikanter analysen zur Zeit bis zur bestätigten dauerhafter den weiterführenden Analysen zur Zeit bis zur hterung zu gewährleisten, ist es wie beschrieber pro Arm den jeweiligen Anteil der Patienten zur nur zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dan erung festgestellt wurde und die damit als normalyse zur Zeit bis zur bestätigten dauerhafter eflossen sind. Tabelle 2 stellt die Anteile für beidar.	en e
		der Patienten mit einer (dann einmaliger I letzten Erhebungszeitpunkt, Studie APOLLO Datenschnitt	
	Endnunkt	1. Datenschnitt ASH-Datenschnitt	
	Endpunkt	D-Pd Pd D-Pd Pd	
	Morbidität		
•			

Seite, Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung
ile	Falls Literaturstellen zitie Anhang im Volltext beige			t und im	(wird vom G-BA ausgefüllt)		
	EORTC QLQ-C30 Sympt	omskalen					
	Fatigue	20,5 %	12,2 %	20,4 %	12,8 %		
	Dyspnoe	16,7 %	18,5 %	16,7 %	17,2 %		
	Schmerz	11,5 %	30,6 %	9,1 %	31,6 %		
	Übelkeit und Erbrechen ^a	10,0 %	41,2 %	11,1 %	35,0 %		
	Obstipation ^a	29,4 %	36,0 %	29,4 %	36,0 %		
	Gesundheitsbezogene	Lebensqua	lität				
	EORTC QLQ-C30 Funkti	onsskalen					
	Emotionale Funktion	29,2 %	24,4 %	29,6 %	26,8 %		
	Rollenfunktion ^a	20,5 %	23,7 %	20,5 %	19,0 %		
	EORTC QLQ-MY20 Funk	ktionsskale	en				
	Zukunftsperspektive	11,1 %	23,3 %	14,3 %	19,5 %		
	Quelle: Anlagedokume a: Skalen zeigen nur im	,		itistische S	ignifikanz		
	Tabelle 3 zeigt die An Verschlechterung und Verschlechterung für Gegenüberstellung der A denen zum letzten	die Ana den 1. Analysen n	lysen der Datensc	Zeit bis hnitt. Du ne Einbezu	ierhaften direkte		

eite,	Stellungnahme m	nit Begründung sowie vorg	geschlagene Änderu	ng		Ergebnis nach Prüfung
eile	Ü		. U	J		(wird vom G-BA ausgefüllt)
		llen zitiert werden, müssei xt beigefügt werden.	n diese eindeutig bei	und im	(Wild voil of BA dasgerality	
	beider Analysen konservativere A Anteilen erfolgt d erheblichen Unte zu erwarten erfol Tabelle 3: Erg	g festgestellt wurde, kann vorgenommen werden nalyse wird dabei fett he lie Hervorhebung jeweils f erschied in den Patientena gt keine Hervorhebung. ebnisse zur Zeit bis g – Studie APOLLO, 1. Dat	Die zu betracht ervorgehoben. Bei a ür beide Analysen. Inteilen eine deutlich zur (bestätigten) enschnitt Zeit bis	ende, usgegli Ist durc he Ver	jeweils ichenen ch einen zerrung	
	Datenschnitt	dauerhaften Verschlechterung	dauerhaften Verschlechterung			
	Endpunkt	HR [95% KI] p-Wert	HR [95% KI] p-Wer	t		
	Morbidität					
	EORTC QLQ-C30) Symptomskalen				
	Fatigue ^a	0,51 [0,32; 0,83] p=0,0065	0,60 [0,39; 0 p=0,0221),93]		
	Dyspnoe ^b	0,52 [0,27; 1,00] p=0,0502	0,51 [0,28; 0 p=0,0292),93]		
	Schmerz ^c	0,66 [0,36; 1,19] p=0,1679	0,53 [0,31; 0 p=0,0180	0,90]		
	Gesundheitsbez	ogene Lebensqualität				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	
	Emotionale 0,36 [0,19; 0,67] 0,41 [0,24; 0,69] Funktion a p=0,0013 p=0,0009	
	EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	
	Zukunfts- 0,57 [0,33; 0,97] 0,50 [0,31; 0,82] perspektive ^d p=0,0395 p=0,0056	
	a: Es befindenden sich mehr Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt im D-Pd-Arm. Die Analyse zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung stellt die konservativere Analyse, zuungunsten von D-Pd dar. b: Die Anteile der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt sind zwischen dem D-Pd und Pd-Arm ausgeglichen. c: Es befindenden sich erheblich mehr Patienten (ca. 20% mehr) mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt im Pd-Arm. Die Analyse zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung stellt somit die konservativere Analyse dar, lässt jedoch einen relevanten Anteil der Verschlechterungen im Pd-Arm unberücksichtigt. d: Es befindenden sich mehr Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt im Pd-Arm. Die Analyse zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung stellt die konservativere Analyse, zuungunsten von D-Pd dar.	

	Stellungnahme m	nit Begründung sowie vorg	zeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung
ite, ile	Stellanghamme II	in Debrandang sowie vorg	Sesemagene / macrang		(wird vom G-BA ausgefüllt)
ile		llen zitiert werden, müsser xt beigefügt werden.	n diese eindeutig benannt	und im	(wird vom G-bA ausgerunt)
	Quelle: Anlaged	okument C (19, 20)			
	bestätigten daue dauerhaften Vers der Konsistenzp Analysen zum 1 werden, die Auf	nalog die statistisch signif rhaften Verschlechterung schlechterung für den akti rüfung, kann so zusätzl . Datenschnitt und zum schluss über die Robustf	und die Analysen der Ze uelleren ASH-Datenschnit ich eine Gegenüberstell ASH-Datenschnitt vorge	it bis zur it. Neben lung der nommen	
	_	ebnisse zur <i>Zeit bis</i> g – Studie APOLLO, ASH-D		erhaften	
	Tabelle 4: Erg			erhaften	
	Tabelle 4: Erg Verschlechterung APOLLO ASH- Datenschnitt	z – Studie APOLLO, ASH-D Zeit bis zur <u>bestätigten</u> dauerhaften Verschlechterung	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	erhaften	
	Tabelle 4: Erg Verschlechterung APOLLO ASH- Datenschnitt Endpunkt Morbidität	z – Studie APOLLO, ASH-D Zeit bis zur <u>bestätigten</u> dauerhaften Verschlechterung	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	erhaften	
	Tabelle 4: Erg Verschlechterung APOLLO ASH- Datenschnitt Endpunkt Morbidität	z – Studie APOLLO, ASH-D Zeit bis zur <u>bestätigten</u> dauerhaften Verschlechterung HR [95% KI] p-Wert	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung HR [95% KI] p-Wert	erhaften	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Anhang im Volltext beigefügt werden. 0,79							
	Schmerz ^c	p=0,4044		p=0,03		0,37]		
	Übelkeit und Erbrechen ^c	0,47 [0,19; p=0,0977	1,15]	0,36 p=0,01	[0,16; .37	0,81]		
	Obstipation ^d	0,50 [0,23; p=0.0781	1,08]	0,49 p=0,02	[0,26; !83	0,93]		
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen							
	Emotionale Funktion ^a	0,38 [0,21; p=0,0024	0,71]	0,43 p=0,00	[0,26;)11	0,71]		
	Rollenfunktion b	0,55 [0,33; p=0,0303	0,95]	0,61 p=0,03	[0,38; 85	0,97]		
	EORTC QLQ-MY	20 Funktionsskal	en					
	Zukunfts- perspektive ^d	0,40 [0,23; p=0,0012	0,70]	0,40 p=0,00		0,65]		
	a: Es befindenden sich mehr Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt im D-Pd-Arm. Die Analyse zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung stellt							
	die konservativere Analyse, zuungunsten von D-Pd dar. b: Die Anteile der Patienten mit einer (dann einmaligen)							
		ig zum letzten Erl d-Arm ausgeglich	_	zeitpunl	kt sind zv	wischen		
		<u> </u>						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	c: Es befindenden sich erheblich mehr Patienten (ca. 20% mehr) mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt im Pd-Arm. Die Analyse zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung stellt somit die konservativere Analyse dar, lässt jedoch einen relevanten Anteil der Verschlechterungen im Pd-Arm unberücksichtigt. d: Es befindenden sich mehr Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt im Pd-Arm. Die Analyse zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung stellt die konservativere Analyse, zuungunsten von D-Pd dar. Quelle: Anlagedokument C (7, 8)	
	Sowohl in der Nutzenkategorie der Morbidität als auch in der Nutzenkategorie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich in den in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellten Endpunkten unter Berücksichtigung der jeweils konservativeren Analyse deutliche, statistisch signifikante Vorteile zum Vorteil von D-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd.	
	Dabei zeigen sich im 1. Datenschnitt in der Morbidität bedeutsame Vorteile im Hinblick auf die dauerhafte Verschlechterung der Krankheitssymptomatik für die <i>Fatigue</i> und die <i>Dyspnoe</i> , der durch einen statistisch signifikanten, jedoch potenziell verzerrten Vorteil für den <i>Schmerz</i> ergänzt wird. Zusätzlich zu den vorliegenden Vorteilen in der Morbidität, zeigen sich im 1.	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
ŕ	Stending name that beginning sowie vorgesenagene Anderding	
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im	
	Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Data and with a color in along Consumally with a consumal to be a consumality to a broad a consumal	
	Datenschnitt auch in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität robuste und statistisch signifikante Vorteile in der Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften	
	Verschlechterung für die <i>emotionale Funktion</i> als auch für die	
	Zukunftsperspektive der Patienten in der Studie APOLLO.	
	Halan Bari'al dahira ay dan ACH Balanasha'iya bara ashar dan Karadaha	
	Unter Berücksichtigung des ASH-Datenschnitts, kann neben der Konsistenz, der bereits zum 1. Datenschnitt stets in den konservativen Analysen	
	vorliegenden, statistisch signifikanten Vorteile in der Morbidität als auch in	
	der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, auch die Aussagesicherheit	
	dieser Vorteile auf Grundlage eines reiferen, nachfolgenden Datenschnittes	
	bestätigt werden.	
	Darüber hinaus liefert der ASH-Datenschnitt in der Nutzenkategorie der	
	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen weiteren, statistisch	
	signifikanten und konsistenten Vorteil in der Zeit bis zur dauerhaften	
	Verschlechterung der <i>Rollenfunktion</i> . Auch unter Berücksichtigung der in	
	diesem Fall konservativeren Analyse zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, ergibt sich in dieser Funktionsskala des EORTC QLQ-C30	
	noch immer ein statistisch signifikanter Vorteil für D-Pd, dessen potenzielle	
	Verzerrung nur zuungunsten der Behandlung mit D-Pd ausfallen kann.	
	Der bereits im 1. Datenschnitt ergänzend herangezogene, statistisch signifikante, jedoch potenziell verzerrte Vorteil in der Zeit bis zur dauerhaften	
	Verschlechterung für <i>Schmerz</i> bestätigt sich auch im ASH-Datenschnitt.	
	Zusätzlich liegt auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung von	

Г	Stellunghermer. Janssen-Chag Gribin					
	Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung			
	Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)			
		Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				
_		Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter, jedoch ebenso potenziell verzerrter Vorteil für die Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pd vor. Für die Ergebnisse aus Skalen, die aufgrund deutlich unterschiedlicher Anteile an Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial aufweisen, wird an dieser Stelle eine zusätzliche Einordnung des Abbruchs der Erhebung vorgenommen. Für Skalen, in denen in beiden Analysen konsistente signifikante bzw. nicht-signifikante Ergebnisse vorliegen oder die Anteile der Patienten mit einer dann einmaligen Verschlechterung vergleichbar sind, ist eine weiterführende Einordnung nicht notwendig. Tabelle 5 stellt dar, wie viele der Patienten mit einer einmaligen Verschlechterung im Zeitraum zwischen der letzten und der theoretisch geplanten nächsten Erhebung entweder verstorben sind oder progredient wurden.				
		Tabelle 5: Patientenanteile mit einer nachfolgenden Progression oder dem Tod im Zeitraum bis zur nächsten geplanten Erhebung, APOLLO, ASH- Datenschnitt				

Seite, Zeile								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	APOLLO ASH- Datenschnitt Endpunkt	Patiente einer <u>bestätigt</u> dauerhat Verschle n/N (%)	<u>en</u>	mit dauerha Verschle n/N (%)	chterung	deren E aufgrund	nmaligen hterung, Erhebung des ler einer on	
	Schmerz	30/106	26/105	D-Pd 33/106	Pd 38/105	2/3 a	9/12 b	
		(28,3%)	(24,8%)	(31,1%)	(36,2%)	(66,7%)	(75,0%)	
	Übelkeit und Erbrechen	8/106 (7,55%)	13/105 (12,4%)	9/106 (8,5%)	20/105 (19,0%)	1/1 ^c (100,0%)	6/7 ^d (85,7%)	
	a: keine Todesereignisse; 2/2 Progressionsereignisse b: 2/9 Todesereignisse; 7/9 Progressionsereignisse c: 1/1 Todesereignis; keine Progressionsereignisse d: keine Todesereignisse; 6/6 Progressionsereignisse Quelle: Anlagedokument C (7, 8)							

ſ	0	Stellungheimer. Janssen-Chag Ginbri						
	Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung					
	Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)					
		Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						
=		Der höhere Anteil an Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt im Pd-Arm begründet sich sowohl in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala für <i>Schmerz</i> als auch in der Skala für <i>Übelkeit und Erbrechen</i> primär darin, dass Patienten anschließend entweder progredient wurden oder verstorben sind. Für beide Skalen ist daher eine informative Zensierung anzunehmen, welche die konservativen Analysen zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung in einem relevanten Ausmaß zuungunsten von D-Pd verzerrt. Die Effekte in den Skalen <i>Schmerz</i> und <i>Übelkeit und Erbrechen</i> werden bei der Ableitung des Zusatznutzens ergänzend berücksichtigt.						
		Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala <i>Obstipation</i> wird dem im ASH-Datenschnitt vorliegenden, statistisch signifikanten Vorteil in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung einer <i>Obstipation</i> aufgrund eines potenziell hohen Verzerrungspotenzials und inkonsistenter Ergebnisse keine hinreichende Aussagesicherheit beigemessen.						
		<u>Gesamtschau</u>						
		Zusammenfassend ergibt sich aus Sicht von Janssen und unter Einbezug der stets konservativ gewählten Analysen für die Ergebnisse zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in den Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 folgende Gesamtschau:						

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	In der Nutzenkategorie der Morbidität ergeben sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 patientenrelevante, statistisch signifikante Vorteile für D-Pd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd für die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung von	
	• Fatigue: HR: 0,64 [0,41; 0,98] p=0,0404	
	und	
	• <i>Dyspnoe</i> : HR: 0,35 [0,18; 0,67] p=0,0015	
	sowie unter Berücksichtigung relevant erhöhter Anteile von Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt im Pd-Kontrollarm <u>ergänzend</u> von	
	• <i>Schmerz</i> : HR: 0,59 [0,36; 0,97] p=0,0368	
	und	
	• Übelkeit und Erbrechen: HR: 0,36 [0,16; 0,81] p=0,0137	
	In der Nutzenkategorie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 patientenrelevante, statistisch signifikante Vorteile für D-Pd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd für die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung der	
	• Emotionalen Funktion: HR: 0,43 [0,26; 0,71] p=0,0011	

_		
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	und	
	 Rollenfunktion: HR: 0,61 [0,38; 0,97] p=0,0385 	
	sowie statistisch signifikante Vorteile für D-Pd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd für die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung der Funktionsskala des EORTC QLQ-MY20 zur	
	• Zukunftsperspektive: HR: 0,40 [0,23; 0,70] p=0,0012	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Janssen regt an, die dargestellten Analysen zur Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung zur Ableitung des Zusatznutzens von D-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd heranzuziehen.	Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b1) zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen Phase III-Studie APOLLO heran. In der Studie wurde Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen.
		Die Krankheitssymptomatik wurde in der APOLLO-Studie anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben. Im Dossier legt der pharmazeutische

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Unternehmer Auswertungen für die Zeit bis zur ersten
		Versehlaghterung um > 10 Bunkte souie um > 15 % der
		Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sowie um ≥ 15 % der Skalenspannweite vor.
		Die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik
		kann ein eigenes Therapieziel in der vorliegenden Indikation
		darstellen. Unter Berücksichtigung der vorgelegten Analysen ist jedoch festzustellen, dass in der
		Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn
		sowie der vorliegenden Responderanalysen der Anteil der
		Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den
		Anteil der Personen mit einer Verbesserung der
		Symptomatik in relevantem Umfang übersteigt. Vor diesem
		Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu
		erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs werden für
		die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur
		Verschlechterung herangezogen.
		Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der
		pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Auswertungen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		für die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften
		Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sowie um ≥ 15 % der
		Skalenspannweite für die Teilpopulation der Patientinnen
		und Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der
		letzten Therapie vor. In der Nutzenbewertung zu dem
		Wirkstoff Isatuximab in der Indikation Multiples Myelom
		wurden festgestellt, dass einer Verschlechterung, die über
		einen Zeitraum anhält, aufgrund der Dauerhaftigkeit für die
		Patientinnen und Patienten eine höhere Relevanz zugesprochen wird als der Zeit bis zur erstmaligen
		Verschlechterung (Nutzenbewertung vom 16. August 2021
		und Beschluss des G-BA vom 4. November 2021). Das
		Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab hat am
		1. August 2021 begonnen. Aufgrund der zeitlichen
		Überschneidung mit der Veröffentlichung der
		Nutzenbewertung und des Beschlusses zu dem Wirkstoff
		Isatuximab, konnte seitens des pharmazeutischen
		Unternehmers die im vorliegenden Anwendungsgebiet
		festgestellte höhere Relevanz der Auswertung zur Zeit bis
		zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung im Dossier

	letimer. Jurisserr ende diffisir	
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		nicht berücksichtigt werden. Daher werden, angesichts der
		vorliegenden besonderen Fallkonstellation, die im Rahmen
		des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichten
		Auswertungen zu der Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften
		Verschlechterung für die vorliegende Nutzenbewertung
		einbezogen.
		Die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung
		ist definiert als eine Verschlechterung um das jeweilige
		Responsekriterium im Vergleich zum Studienbeginn, bei
		welcher das Responsekriterium in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt
		gilt. Für die Nutzenbewertung stellt die Zeit bis zur
		bestätigten dauerhaften Verschlechterung, bei der
		Patientinnen und Patienten, die zum letzten
		Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung
		berichtet haben, als Non-Responder gewertet werden, die
		geeignete Operationalisierung dar.
		Auch wenn sowohl die Operationalisierung zur Zeit bis zur
		ersten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur bestätigten

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		dauerhaften Verschlechterung als patientenrelevant
		erachtet werden, wird letztere aufgrund der oben
		beschriebenen höheren Relevanz für die Patientinnen und
		Patienten der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt. Somit wird für den EORTC QLQ-C30 und das
		Zusatzmodul QLQ-MY20 die Auswertung zur Zeit bis zur
		bestätigten dauerhaften Verschlechterung mit der bisher
		akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten
		herangezogen.
		Es zeigt sich für die Symptomskala Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-Pd.
		Bei Betrachtung der Zeit bis zur bestätigten dauerhaften
		Verschlechterung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)
		zeigt sich für keines der Responsekriterien ein statistisch
		signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
		Für die vorliegende Nutzenbewertung werden unter
		Berücksichtigung der Ausführungen zur Symptomatik die

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.
		Für die Skala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 und die Skala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 liegen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von D-Pd vor.
		In Subgruppenanalysen zeigt sich für die Skala soziale Funktion des QLQ-C30 ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-Pd vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 65 Jahre zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte zwischen den Behandlungsarmen. Zudem liegt für die Skala Körperbild
		des QLQ-MY20 für das Merkmal Geschlecht ein Beleg für eine Effektmodifikation vor. Für Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-Pd,

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

	Terrificit surisseri enug erribit	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		wogegen für Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Da sich diese Effektmodifikationen nicht bei weiteren Endpunkten zeigen, wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet.
S.25; Z.44- 49: S.26, Z.15- 21	Zitat aus der Nutzenbewertung (S.26): "Die mediane Nachbeobachtungsdauer zu Datenschnitt 2 (15.11.2020) ist in Modul 4 B des Dossiers mit insgesamt 20,9 Monaten angegeben (21,0 vs. 20,2 Monate). Da in der Studie eine Nachbeobachtung für Nebenwirkungen nur bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung vorgesehen war (siehe Tabelle 8), ist in Anbetracht der wesentlich kürzeren und zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen medianen Behandlungsdauer zu Datenschnitt 2 davon auszugehen, dass sich die angegebene Nachbeobachtungsdauer zu den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie den SUEs auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben und nicht auf Nebenwirkungen bezieht."	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:	
	Die im Nutzenbewertungsdossier angegebene Nachbeobachtungsdauer von 20,9 bezeichnet die absolute mediane Nachbeobachtungsdauer zum Zeitpunkt des 120-Tage-Sicherheitsupdates. Wie vom IQWiG angemerkt, bezieht sich diese nicht explizit auf die Auswertungen zur Verträglichkeit, die Endpunkte dieses Datenschnittes sind. Die Nachbeobachtungsdauer bezüglich der unerwünschten Ereignisse beträgt zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes für den D-Pd Behandlungsarm 9,9 Monate und für den Pd Kontrollarm 7,1 Monate.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Entsprechend der oben erfolgten Klarstellung und Ergänzung der endpunktspezifischen medianen Nachbeobachtungszeit, liegen nun spezifische Angaben zur medianen Nachbeobachtungszeit für den 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt vor.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Literaturverzeichnis

- 1. IQWiG. Daratumumab (multiples Myelom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-101. Version: 1.0. Stand: 28.10.2021. 2021 [19.11.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4963/2021-08-01 Nutzenbewertung-IQWiG Daratumumab D-716.pdf.
- 2. Sonneveld P, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. 2747 Pomalidomide and Dexamethasone with or without Subcutaneous Daratumumab in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Analysis of the Phase 3 Apollo Study. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition. December 11-14, 2021, Atlanta, GA. 2021.
- 3. Janssen-Cilag GmbH. APOLLO CSR version. Efficacy analyses. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple MyelomaWho Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. 22.11.2021. 2021.
- 4. Janssen-Cilag GmbH. *APOLLO Summary of Overall Survival descriptive analyses* (Study 54767414MMY3013). 22.11.2021. 2021.
- 5. Janssen-Cilag GmbH. APOLLO ASH2021 version. Efficacy analyses. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Trial: Data Version: at least two prior lines and progression on last therapy. 22.11.2021. 2021.
- 6. Janssen-Cilag GmbH. APOLLO ASH2021 version. Safety Analysis. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Trial: APOLLO MMY3013. 22.11.2021. 2021.
- 7. Janssen-Cilag GmbH. APOLLO ASH2021 version. PRO Analysis Time to sustained response. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Trial: APOLLO MMY3013. 22.11.2021. 2021.
- 8. Janssen-Cilag GmbH. APOLLO ASH2021 version. PRO Analysis Time to confirmed sustained response.. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Trial: APOLLO MMY3013. 22.11.2021. 2021.
- 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informationsschreiben. Daratumumab zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Beratungsanforderungen 2020-B-223 und 2020-B-227. Anpassung der zweckmaßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. 13.07.2021. 2021.

- 10. Celgene GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pomalidomid (IMNOVID*). Modul 4 A. Stand: 29.09.2015. 2015 [19.11.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1164/2015-09-29 Modul4A Pomalidomid.pdf.
- 11. Janssen-Cilag GmbH. APOLLO CSR version. PRO Analysis Time to first response. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple MyelomaWho Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. 22.11.2021. 2021.
- 12. Janssen-Cilag GmbH. APOLLO CSR version. Safety Analysis. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple MyelomaWho Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. 22.11.2021. 2021.
- 13. Janssen-Cilag GmbH. APOLLO 4MSU version. Safety Analysis. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple MyelomaWho Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. 22.11.2021. 2021.
- 14. OPIS. Statistical Analysis Plan. EMN14/54767414MMY3013. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of herapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor: The APOLLO Study. Final version 3.0. 21-Jul-2020. 2020.
- 15. Janssen-Cilag GmbH. APOLLO ASH2021 version. PRO Analysis Time to first response..

 A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Trial: APOLLO MMY3013. 22.11.2021. 2021.
- 16. Janssen-Cilag GmbH. *Analyses of Symptom-Associated Progression-Free Survival in APOLLO (54767414MMY3013). Final. November 19, 2021.* 2021.
- 17. European Myeloma Network (EMN). Protocol. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor: The APOLLO Study. Protocol Identifying Number: EMN14/54767414MMY3013 Amendment 3. Protocol Version Number: 6.0. 16 October 2020. 2020.
- 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). Vom 4. November 2021. 2021 [22.11.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5104/2021-11-04 AM-RL-XII Isatuximab D-675.pdf.
- 19. Janssen-Cilag GmbH. APOLLO CSR version. PRO Analysis Time to confirmed sustained response. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple

- MyelomaWho Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. 2021.
- 20. Janssen-Cilag GmbH. APOLLO CSR version. PRO Analysis Time to sustained response. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple MyelomaWho Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. 2021.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)

Datum	22. November 2021	
Stellungnahme zu	Daratumumab (multiples Myelom), Nr. 1231, A21-101, Version	
	1.0, Stand: 28.10.2021	
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,	
	Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung	
Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1k-Antikörper, der an das CD38-Protein bindet, das auf der Oberfläche von Zellen bei einer Vielzahl maligner hämatologischer Erkrankungen, einschließlich klonaler Plasmazellen des multiplen Myeloms, sowie auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität (1).	
Daratumumab ist unter anderem in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom zugelassen, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär waren gegenüber Lenalidomid oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (1). Es wird im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation bewertet.	
Der G-BA hat hieraus zwei Fragestellungen formuliert.	
Fragestellung 1 umfasst erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.	
Fragestellung 2 umfasst erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	
Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kam.	
Zur Fragestellung 1 hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine geeigneten Daten eingereicht. Somit ist ein Zusatznutzen für Fragestellung 1 nicht belegt.	
Im Folgenden wird somit nur auf Fragestellung 2 eingegangen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eingeschlossene Studien	
	Für Fragstellung 2 hat der pU aus den vom G-BA definierten möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien "Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)" gewählt.	
	Hierfür wurden Daten aus der noch laufenden, zulassungsrelevanten, multinationalen, multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten, randomisierten Studie der Phase III APOLLO (2) zum Vergleich Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (DPd) gegen Pomalidomid + Dexamethason (Pd) eingereicht. Für die frühe Nutzenbewertung ist jedoch nur eine Teilpopulation der APOLLO-Studienpopulation relevant. Es lassen sich somit aus den vorliegenden Daten der Studie APOLLO ausschließlich Aussagen treffen für einen Teil der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation: Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie. Für Patienten mit einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapie liegen keine relevanten Daten vor. Die für die Bewertung relevante Teilpopulation besteht somit aus 135 Patienten.	
	Der primäre Endpunkt der Studie APOLLO war das progressionsfreie Überleben (PFS).	
	Die im Dossier des pU für den Endpunkt "Nebenwirkungen" gewählte Operationalisierung "Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses" ist aus klinischer Sicht ungeeignet, insbesondere weil	Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b1) zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen Phase III-Studie APOLLO heran. In der

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4B S. 62, 850	die unerwünschten Ereignisse (UE) in einem Arm substanzgruppenbedingt regelhaft früher auftreten (z. B. Zytopenien bei Zytostatika vs. Signaltransmissionshemmer). Die kumulativen Inzidenzen der UE sind insgesamt relevanter und sollten vorrangig bewertet werden, so wie es auch bei der Zulassung durch die EMA erfolgte (3). Weil sich Daratumumab-induzierte UE abgesehen von Infusionsreaktionen nicht typischerweise früh nach Erstgabe manifestieren, ist dies im vorliegenden Verfahren aber nicht von entscheidender Bedeutung. Der pU reklamiert im Modul 4B (S. 62 und S. 850) eine "Verlängerung der Zeit bis zu einer symptombegleiteten Progression" als	Studie wurde Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen. Bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für die spezifischen Preferred Terms (PT) Lymphopenie und febrile Neutropenie liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von D-Pd vor. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Lymphopenie und febrile Neutropenie Nachteile für D-Pd. Siehe Ausführungen auf S. 119 ff.
	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Dieser Parameter war weder als sekundärer noch als explorativer Endpunkt präspezifiziert, ist	
	somit als Post-hoc-Analyse einzuordnen und auch wegen fehlender	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	positiver Effekte in der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) für die Bewertung nicht relevant.	
	Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität, HRQoL und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage erhoben wurden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	<u>Ergebnisse</u>	
	Mortalität	
	Gesamtüberleben	
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:	
	• DPd-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. Pd-Arm n. e. (Hazard Ratio [HR] 0,84; p = 0,432)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V
	Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht reif für die Berechnung eines medianen Gesamtüberlebens. Zum jetzigen Zeitpunkt besteht kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.	ergeben sich keine Konsequenzen.
	Ergänzend werden deshalb die vom IQWiG nicht berücksichtigten Daten zum PFS dargestellt.	
	Morbidität	
	<u>PFS</u>	
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• DPd-Arm 12,42 Monate vs. Pd-Arm 6,54 Monate (HR 0,61; p = 0,0017)	Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b1) zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen Phase III-Studie APOLLO heran.
		Das PFS war der primäre Endpunkt der APOLLO-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung bis zum Datum des Eintretens der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.
		Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von D-Pd vor.
		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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
	Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen für diese Endpunkte, außer für "Zukunftsperspektive" und "Körperbild", bei denen es aber eine Effektmodifikation durch das Alter bzw. das Geschlecht gab.	
	"Zunkunftsperspektive"	
	Für Patienten < 65 Jahren bei Studieneinschluss ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im DPd-Arm im Vergleich zum Pd-Arm. Für Patienten ≥ 65 Jahren bei Studieneinschluss zeigte sich dieser Vorteil nicht.	
	"Körperbild"	
	Für Männer ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im DPd-Arm im Vergleich zum Pd-Arm. Bei Frauen zeigte sich dieser Vorteil nicht.	Siehe Ausführungen auf S. 139 ff.
	Nebenwirkungen	
	Die gewählte Operationalisierung des Endpunktes "Nebenwirkungen" ist aus klinischer Sicht nicht zielführend. Da die kumulativen Inzidenzen in den zwei Therapiearmen nicht	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	gegeneinander statistisch ausgewertet wurden, kann leider nur ein numerischer Vergleich stattfinden. Auffällige Unterschiede in den Nebenwirkungsraten gab es für folgende Endpunkte:	
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	
	• DPd-Arm 51,9 % vs. Pd-Arm 41,7%	
	Abbruch wegen UE	
	• DPd-Arm 8,3 % vs. Pd-Arm 3,8 %	
	<u>Leukopenie</u>	
	• DPd-Arm 15 % vs. Pd-Arm 5,3 %	
	<u>Pneumonie</u>	
	• DPd-Arm 15,8 % vs. Pd-Arm 6,8 %	C'ala A a C''lla anno a CC 452 CC
	Ein höherer Schaden im DPd-Arm ist somit nicht ausgeschlossen.	Siehe Ausführungen auf S. 153 ff.
	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	
	DPd ist offensichtlich die effektivere Therapie, was sich an dem etwa doppelt so langen PFS und der deutlich längeren Therapiedauer innerhalb der Studie in diesem Arm zeigt. Entsprechend ist auch zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Vergleichsarm ein wesentlich größerer Anteil an Folgetherapien dokumentiert, so auch die häufige Gabe von Daratumumab nach Pd. Da jedoch die Daten zum Gesamtüberleben noch nicht reif für die Berechnung eines medianen Gesamtüberlebens sind, kann zu diesem Zeitpunkt ein Zusatznutzen nicht als belegt angesehen werden. In den übrigen	In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden: a) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	eingeschlossenen Endpunkten besteht aus Sicht der AkdÄ kein relevanter Unterschied zwischen den Therapiearmen, sodass der Einschätzung des IQWiG zugestimmt wird, dass für Daratumumab in der hier untersuchten Indikation kein Zusatznutzen besteht.	Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.
		b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
		Für diese Patientengruppen liegen Daten der Phase III-Studie APOLLO vor, in der Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) mit Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen wird. Die bewertungsrelevante Teilpopulation der APOLLO-Studie bezieht sich auf Erwachsene, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
		Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.
		Für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil für D- Pd in der Symptomskala Fatigue. Bezüglich der

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
200		(What term of Extraosperancy
		gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt für die Skalen
		emotionale Funktion und Zukunftsperspektive ein Vorteil von D-
		Pd vor.
		Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine
		für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail
		zeigen sich bei den spezifischen UE Lymphopenie und febrile
		Neutropenie Nachteile für D-Pd.
		Insgesamt stellt der G-BA für D-Pd gegenüber Pd einen
		Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.
		b2) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei
		vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten
		Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
		Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische
		Unternehmer keine geeigneten Daten gegenüber der
		zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher
		nicht belegt.
	<u>Fazit</u>	
	Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen nicht belegt für erwachsene	
	Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten	
	haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren und für	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor erhielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	

Literaturverzeichnis

- 1. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Darzalex® 1800 mg Injektionslösung". Stand: Juli 2021.
- 2. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22: 801-812.
- 3. European Medicines Agency (EMA): Darzalex® Daratumumab: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 12. November 2021). EMA/CHMP/266131/2021, Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0044. 20. Mai 2021.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), Germanspeaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

Datum	22. November 2021
Stellungnahme zu	Daratumumab
Stellungnahme von	DGHO, DSMM, GMMG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

GIVIIVIG GEIIII	an-speaking wyeloma wulticemer	Стоир				
Allgemeine A	nmerkung					Ergebnis nach Prüfung
						(wird vom G-BA ausgefüllt)
1.	Zusammenfassung					
Multiplen My und Dexame Proteasom-In waren oder d und einen Pro eine Krankhe Subgruppen, Bewertungsvo	hren betrifft eine neue Anwendelom. Daratumumab ist jetzt auch thason bei Patient*innen, die bhibitor und Lenalidomid erhalten ie bereits mindestens zwei vorherigoteasom-Inhibitor enthielten, und itsprogression gezeigt haben. Das zweckmäßige Vergleichsthe orschläge sind in Tabelle 1 zusamm rechnung des Zusatznutzens durch	zugelassen ereits eine haben und i ge Therapien die während IQWiG wui erapie so engefasst.	in Kombina vorherige refraktär ge erhalten had d oder nach rde mit der wie die	tion mit Por Therapie r genüber Le aben, die Le der letzter m Bericht b untersc	malidomid nit einem nalidomid nalidomid n Therapie reauftragt. hiedlichen	
Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeu Unternehm		IQWiG		
		Zusatznut zen	Ergebnis- sicherheit	Zusatznut zen	Ergebnis - sicherhe it	
≥ 1 Vortherapie mit einem	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin Bortezomib + Dexamethason	nicht belegt	-	nicht belegt	-	

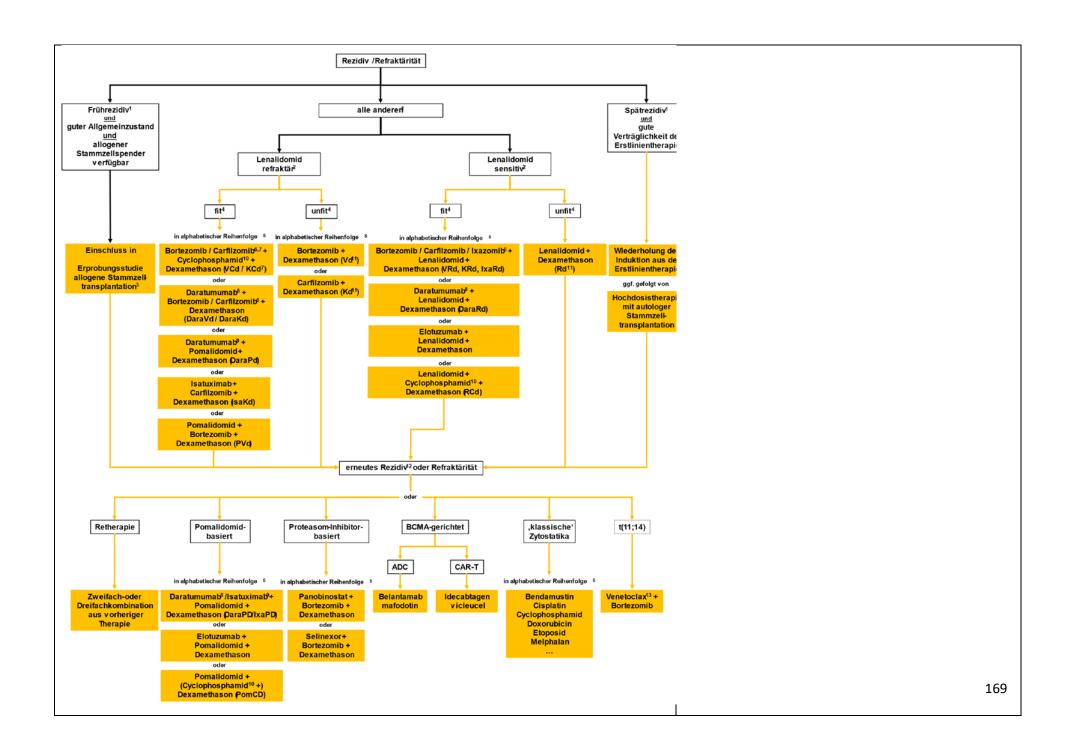
Allgemeine Ar	nmerkung	Ergebnis nach Prüfung				
						(wird vom G-BA ausgefüllt)
Protesasom- Inhibitor und Lenalidomid Lenalidomid- refraktär	Carfilzomib + Dexamethason Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason					
Z Vortherapien mit einem Proteasom- Inhibitor und Lenalidomid, progredient	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin Bortezomib + Dexamethason Lenalidomid + Dexamethason Pomalidomid + Dexamethason Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason Carfilzomib + Dexamethason Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	nicht quantifizie rbar	Anhalts- punkt	nicht belegt	-	
_	rkungen sind: uppenbildung in "Zweit"- und "D d zwischen gleichzeitiger (konkom		-			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittel. Die Basis für diese Subgruppenbildung ist sehr schmal, wir würden darauf verzichten.	
 Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der zugelassenen Optionen. Die Kombination Pomalidomid + Dexamethason ist eine dieser Optionen und entspricht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. 	
Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie APOLLO zum Vergleich von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason.	
 Die Dreifachkombination mit Daratumumab führte zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate und -tiefe und zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Daten sind noch zu unreif zur Bewertung des Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit. 	
Die Rate schwerer Nebenwirkungen wurde durch Daratumumab gering gesteigert.	
Die Lebensqualität ist in den beiden Studienarmen etwa gleich.	
Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ist eine weitere, wirksame Option bei Patient*innen nach Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, die keinen Anti-CD38-Antikörper in der Erstlinientherapie erhalten haben.	
	Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung	
Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patient*innen. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet werden. Diese Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Erstlinientherapie bei jüngeren und älteren Patien*innen, zur Erhaltungstherapie sowie zur Behandlung von Patient*innen mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung. Die Prognose von Patient*innen mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1, 2].	
Jährlich werden ungefähr 4.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 3.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 41% (Männer) bzw. 43% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 49%. Sie hat sich in den letzten 10 Jahren deutlich verbessert.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Stand des Wissens	
Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [1 - 3].	
Erstes Ziel der Behandlung von symptomatischen Myelom-Patient*innen ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.	
Das Kollektiv in der Zweitlinientherapie ist inhomogen aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erstlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Patient*innen, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patient*innen, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Diese Heterogenität spiegelt sich in gleicher Weise in den Studienpopulationen wider, wobei beachtet werden muss, dass in jüngeren Studien mehr	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Patient*innen mit Kombinationen aus neuen Substanzen und insbesondere eine frühe und	
lange Lenalidomid-Exposition aufweisen.	
Bislang gibt es in der Zweitlinientherapie keinen einzelnen Therapiestandard, sondern eine	
Vielzahl von Optionen. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den	
Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, nach	
Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen	
Therapie kann bei der Zweitlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder	
einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Ein Therapiealgorithmus ist in	
Abbildung 1 dargestellt.	
,	
Abbildung 1: Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms (Entwurf der	
Konsensversion)	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
¹ Kriterien, siehe Leitlinien	
² Refraktärität: Progress unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende	
³ Einschluss in die Erprobungsstudie des G-BA [Link]	
⁴ Definitionen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren;	
⁵ Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen, als gleichwertig empfohlenen Optionen in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.	
⁶ Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen Proteasom-Inhibitoren in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.	
⁷ Carfilzomib kann bei Patient*innen, die eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, bereits in dieser Indikation eingesetzt werden.	
⁸ Daratumumab ist in Kombinationen auch in der Fixdosierung von 1.800 mg zugelassen	
⁹ Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen Anti-CD38-Antikörper in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.	
¹⁰ Die Dreifachkombination mit Cyclophosphamid ist optional.	
¹¹ Die Abkürzung "d" steht für niedrigdosiertes Dexamethason.	

	Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
formale eingesetz	Anzahl der zten Arznein	auf die frühere vorherigen T nittel und Thera						
Daratumumab ist ein Anti-CD38-Antikörper. Publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason bei Patient*innen mit								
				amet	thason bo	ei Patient [:]	*innen mit	
		mab + Pomal em Multiplen N Kontrolle		kamet N ¹	thason be ≥PR²	ei Patient¹ PFÜ⁴	*innen mit üL ⁵	
rezidivierte	m/refraktär	em Multiplen N	1yelom	I				
rezidivierte	m/refraktär	em Multiplen N	Neue Neue	I		PFÜ⁴ (Monate)	ÜL⁵ (Monate)	

Allgemeine	e Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
			+ Daratumumab				n. s. ⁹	
Dossier	APOLLO,	Pomalidomid +	Pomalidomid +	270	44 vs 66 ⁶	6,5 vs 12,4	n.e. vs n.e.	
	≥2	Dexamethason	Dexamethason			0,617	0,84	
	Vortherapi en		+ Daratumumab			p = 0,0017	n. s.	
¹ N – Anz	zahl Patient*	innen; ² PR –	partielle Remis	sion;	³ HR – I	Hazard Rati	o; ⁴ PFÜ -	
Progressio	nsfreie Überle	ebenszeit in Moi	naten; ⁵ÜL – Üb	erlebe	enszeit in N	Monaten; ⁶ E	rgebnis für	
Kontrolle,	Ergebnis für	Neue Therapie	; ⁷ Hazard Ratio	für I	Neue The	r <mark>apie</mark> ; ⁸ n. e	. – Median	
nicht errei	cht; ⁹ n. s. – ni	cht signifikant;						
_	_	den Daten wurd 2021 für die EU 2	de Daratumuma zugelassen.	ıb in I	Kombinati	on mit Pon	nalidomid +	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die formale Auftrennung in Zweit- und Drittlinientherapie entspricht nicht dem heutigen Stand des Wissens und der Versorgung. Die formalistische Auftrennung geht von diesem Konzept aus:	Für die vorliegende Therapiesituation wird es auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz zu den jeweiligen relevanten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den folgenden Patientengruppen vorzunehmen: b) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren Gemäß Zulassungsstatus und zugrundeliegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen,

Seite	e, Stellungnahme mit Be	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung	
Zeile		Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Erstlinien-	Zweitlinien-	Drittlinien-		vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib,
	Therapie	Therapie	Therapie		Carfilzomib, Ixazomib, Lenalidomid, Elotuzumab und
					Daratumumab abgestellt.
	Proteasom-		Daratumumab +		Vor dem Hintergrund, dass die vorliegende
	Inhibitor	Lenalidomid	Pomalidomid		Patientenpopulation eine Refraktärität gegenüber
					Lenalidomid aufweist, kommen Lenalidomid sowie
					Lenalidomid-haltige Kombinationstherapien nicht
	Proteasom- Inhibitor + Lenalidomid	Daratumumab + Pomalidomid			als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den
					Zweifachkombinationen Bortezomib +
					Dexamethason und Bortezomib + Doxorubicin
Riologisch und klinisch muss		rh muss in heiden Situ	heiden Situationen von einer Resistenz gegenüber		(pegyliert, liposomal) weiterhin, d.h. auch nach der
	Biologisch und klinisch muss in beiden Situationen von einer Resistenz gegenüber dem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid ausgegangen und in der Auswahl der nächsten Therapie berücksichtigt werden.		Einführung von neuen Behandlungsoptionen, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Eine		
			Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der		
	nachsten merapic be	Hachsten merapie berucksichtigt werden.		bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen	
					Unterlegenheit in relevanten Leitlinien dagegen

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von	nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird
	Kombinationstherapien festgelegt. Das ist nachvollziehbar und entspricht	somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie
	weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften [1, 2].	erachtet.
	Die in der Zulassungsstudie gewählte Kombination von Pomalidomid +	Für die Zweifach-Kombinationstherapie Carfilzomib
	Dexamethason ist Bestandteil des derzeitigen Therapiestandards.	+ Dexamethason wurde mit Beschluss vom 15.
		Februar 2018 ein Anhaltspunkt für einen
		beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib
		+ Dexamethason festgestellt. Demgegenüber ist ein
		Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit
		Daratumumab und Dexamethason gegenüber
		Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt
		(Beschluss vom 15. Juli 2021), weshalb diese
		Kombination nicht als zweckmäßige
		Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.
		In der Nutzenbewertung zur Kombinationstherapie
		Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason wurde
		mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 ein
		Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		gegenüber Bortezomib und Dexamethason ausgesprochen. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2022 befristet.
		Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patientinnen und Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden. Daher wird diese Kombination
		nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Für die Kombinationstherapie Isatuximab +
		Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 festgestellt, dass ein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie
		Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt ist, da sich
		keine relevanten Unterschiede in
		patientenrelevanten Endpunkten zeigten. Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und
		Dexamethason wird daher nicht als zweckmäßige
		Vergleichstherapie bestimmt.
		Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason,
		Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und
		Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit
		Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in
		Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason,
		die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-
		Mafodotin, und Selinexor sowie die CAR-T-
		Zelltherapie Idecabtagen Vicleucel sind
		entsprechend ihres Zulassungsstatus und der
		vorliegenden Evidenz erst nach mindestens zwei
		oder mehr vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Therapieoptionen werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in
		Betracht gezogen.
		Entsprechend der Empfehlung aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen
		Zulassungsstatus stellen für Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene
		Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär
		gegenüber Lenalidomid waren, die Kombinationen
		von Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Bortezomib mit Dexamethason,
		Carfilzomib mit Dexamethason oder Daratumumab
		mit Bortezomib und Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b3) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und b4) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
		Gemäß Zulassungsstatus und zugrunde liegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits zwei Vortherapien erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Ixazomib, Lenalidomid, Panobinostat und Pomalidomid abgestellt.

S	eite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Z	eile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
		Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
			In der Nutzenbewertung zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason konnte mit Beschluss vom 17. März 2016 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, festgestellt werden. Für Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten
			und refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien,

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor,
		wurde mit Beschluss vom 16. Dezember 2021 ein
		Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		gegenüber Pomalidomid in Kombination mit
		Dexamethason festgestellt.
		Zudem wurde für Elotuzumab in Kombination mit
		Lenalidomid und Dexamethason mit Beschluss vom
		1. Dezember 2016 gegenüber Lenalidomid in
		Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt
		für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.
		Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen
		mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein
		Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und
		Dexamethason gegenüber Lenalidomid +
		Dexamethason als auch für die
		Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber
		Bortezomib + Dexamethason festgestellt.

	Stellingspakes wit Dogginding sourie verseeklegens Änderung	Function and Duffunc
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021). Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.
		Ebenfalls mit Beschluss vom 15. Februar 2018 wurde für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ausgesprochen.
		In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason konnte mit Beschluss vom 6. Juli 2017 festgestellt werden, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Patienten mit rezidiviertem und refraktärem
		Multiplen Myelom nach mindestens einer
		Vortherapie gegenüber Lenalidomid und
		Dexamethason vorliegt, dieser jedoch nicht
		quantifizierbar ist. Die Geltungsdauer des
		entsprechenden Beschlusses vom 6. Juli 2017 wurde
		bis zum 1. November 2021 befristet. Für Ixazomib in
		Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
		erfolgt parallel zum vorliegenden
		Nutzenbewertungsverfahren eine Neubewertung
		nach Fristablauf. Daher wird auch diese Kombination
		nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in
		Betracht gezogen.
		Für die Kombinationstherapie Isatuximab +
		Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss
		vom 4. November 2021 festgestellt, dass ein
		Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie
		Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt ist, da sich
		keine relevanten Unterschiede in

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		patientenrelevanten Endpunkten zeigten.
		Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und
		Dexamethason wird daher nicht als zweckmäßige
		Vergleichstherapie bestimmt. Für die
		Kombinationstherapie Isatuximab + Pomalidomid +
		Dexamethason hat der G-BA mit Beschluss vom 4.
		November 2021 einen Anhaltspunkt für einen
		geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid +
		Dexamethason festgestellt. Da Isatuximab +
		Pomalidomid + Dexamethason eine recht neue
		Behandlungsoption darstellt, deren therapeutischer
		Stellenwert noch nicht abschließend beurteilt
		werden kann, wird diese Kombinatiosntherapie
		derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie
		angesehen.
		Auch bei Erwachsenen, die bereits zwei
		Vortherapien erhalten haben, wird den
		Zweifachkombinationen aus Bortezomib und
		Doxorubicin (pegyliert, liposomal), Bortezomib und

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Dexamethason, Lenalidomid und Dexamethason,
		Carfilzomib und Dexamethason sowie Pomalidomid
		und Dexamethason aufgrund von unterschiedlichen
		Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können,
		ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Aus
		diesem Grund werden diese Optionen als
		zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.
		Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und
		Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit
		Dexamethason bzw. Lenalidomid und
		Dexamethason sowie Daratumumab in Kombination
		mit Lenalidomid und Dexamethason bzw.
		Bortezomib und Dexamethason sind bereits für die
		Therapie von Patientinnen und Patienten mit nur
		einer vorhergehenden Therapielinie zugelassen. Den
		Nutzenbewertungen lagen jedoch Studien zugrunde,
		in welchen in beträchtlichem Ausmaß Patientinnen
		und Patienten mit mindestens zwei vorherigen
		Therapien eingeschlossen worden waren.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Demgemäß liegt auch für die vorliegende Indikation
		Studienevidenz vor. Somit werden diese
		Therapieoptionen als zweckmäßige
		Vergleichstherapie für die vorliegende
		Patientengruppe erachtet.
		Die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-
		Mafodotin, und Selinexor sowie die CAR-T-
		Zelltherapie Idecabtagen Vicleucel sind
		entsprechend ihres Zulassungsstatus und der
		vorliegenden Evidenz erst nach mindestens drei bzw.
		vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit
		ein relevanter Unterschied bezüglich der
		Behandlungssituation gegenüber Personen, die
		mindestens zwei Vortherapie erhalten haben,
		besteht. Die genannten Therapieoptionen werden
		daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in
		Betracht gezogen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Die Zulassung von Pomalidomid + Dexamethason sowie von Elotuzumab + Pomalidomid +
		Dexamethason ist auf Personen mit einer
		Krankheitsprogression unter der letzten Therapie
		eingeschränkt. Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Kombinationstherapien sieht
		der G-BA es daher als sachgerecht an, die
		Patientenpopulation nach dem Kriterium
		"Krankheitsprogression unter der letzten Therapie"
		und "Krankheitsprogression nach der letzten
		Therapie" zu differenzieren. Für die Patientengruppe
		mit Krankheitsprogression nach der letzten Therapie
		stellen Bortezomib in Kombination mit pegyliertem
		liposomalen Doxorubicin, Bortezomib in
		Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in
		Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in
		Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und
		Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. Für die Patientengruppe mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie stellen Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason und Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason weitere gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien dar.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie APOLLO. Die Studie rekrutierte Patient*innen ab Juni 2017. Die Randomisierung erfolgt 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.	

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein Ungleichgewicht zeigt sich bei der Vortherapie: Im Daratumumab-Arm hatten 62,2% der Patient*innen eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) erhalten, im Kontrollarm nur 53,3%. Die übrigen Parameter sind ausgeglichen. Der zweite Datenschnitt erfolgte am 15. November 2020. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4]. 4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der zahlreichen, sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für das Dossier zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings war die mediane Überlebenszeit in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Für eine umfassende Bewertung des Einflusses von Daratumumab auf die Gesamtüberlebenszeit ist auch eine differenzierte Dokumentation der Folgetherapien erforderlich.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	4. 3. 2. Morbidität	
	4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben	
	Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch die Kombination mit Daratumumab auf 12,4 vs 6,4 Monate verlängert. verlängert. Der Hazard Ratio zum 2. Datenschnitt lag bei 0,61 für Patient*innen mit <u>></u> 2 Vortherapien, in der Gesamtstudie bei 0,63.	
	Ein Ungleichgewicht zeigt sich bei der Vortherapie: Im Daratumumab-Arm hatten 62,2% der Patient*innen eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) erhalten, im Kontrollarm nur 53,3%, was gegebenenfalls Einfluss auf die hämatopoetische Reserve und daher das Auftreten von Zytopenien (Neutropenie, Thrombozytopenie) haben könnte. Die übrigen Parameter sind ausgeglichen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Volltext beigefügt werden.	
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate	
	Die Rate mindestens partieller Remissionen (PR) lag bei 66% vs 44%, die Rate	
	mindestens sehr guter partieller Remissionen (<u>></u> VGPR) bei 49,6 % vs 20,0 %. Im	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	Daratumumab-Arm war bei 14,1% der Patient*innen beim ersten Datenschnitt keine minimale Resterkrankung nachweisbar, verglichen mit 3% im Kontrollarm.	Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome	
	Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des	
	generischen Fragebogens EORTC-QuLQ-C30, des Myelom-spezifischen Fragebogens	
	EORTC-QLQ-MY20 und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen	
	Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten bei 88,0% der	
	Patient*innen im Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason-Arm vs 85,6 % der	
	Patient*innen im Pomalidomid + Dexamethason-Arm auf. Häufigste unerwünschte	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Zelle	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(Wild voill & Bit dasgerality
	Ereignisse waren Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Im Daratumumab- Arm traten häufiger Pneumonien auf (15 vs 8%).	
	Die Rate von Therapieabbrüchen lag bei 8,3 % im Daratumumab-Arm gegenüber 3,8% im Kontrollarm.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	4. 4. Bericht des IQWiG	
	Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Ergebnisse zu den Endpunkten PFÜ und MRD werden dargestellt, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.	
	5. Ausmaß des Zusatznutzens	
	Die Vielfalt der Therapieoptionen bei Patient*innen mit Multiplem Myelom und progredienter Erkrankung nach Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid ist für betroffene Patient*innen und behandelnde Ärzt*innen ein Gewinn. Die Parallelität der Entwicklungen erzeugt aber auch eine gewisse Unübersichtlichkeit.	In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden: a) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten

	is invelon, divinid derman-speaking invelonia multicenter droup	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	In APOLLO wurde die zusätzliche Therapie mit Daratumumab in der bereits	haben und refraktär gegenüber Lenalidomid
	etablierten Kombination Pomalidomid + Dexamethason evaluiert. Die Hinzunahme	<u>waren</u>
	des Anti-CD38-Antikörpers führte zur Steigerung der Remissionsrate, zur höheren	Für diese Patientenpopulation legt der
	Rate tiefer Remissionen ohne Nachweis von MRD sowie zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit kann	pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen
	derzeit bei noch begrenztem Follow-up (noch) nicht dokumentiert werden.	Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher
		nicht belegt.
	Endpunkte zur Wirksamkeit	b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die
	Der primäre Studienendpunkt des progressionsfreien Überlebens ist klinisch	mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-
	relevant. Er korreliert mit einer Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie. Der	Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt
	IQWiG-Bericht nimmt den Endpunkt, hat aber derzeit noch keine Methodik zur Bewertung dieses Endpunktes.	haben
	Passend zur Verlängerung der PFÜ ist auch die Remissionsrate erhöht, einschl. der	Für die Bewertung des Zusatznutzens von
	Rate von MRD-Negativität.	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und
	Die Gesamtüberlebenszeit ist derzeit noch nicht bewertbar. Ein besonders	Dexamethason (D-Pd) liegen aus der offenen,
	relevanter Punkt bei der Bewertung der Gesamtüberlebenszeit wird die sorgfältige	randomisierten Phase III-Studie APOLLO Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dokumentation und Berücksichtigung der Folgetherapien angesichts der Verfügbarkeit zahlreicher, weiterer Arzneimittel mit potenziellem Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit sein. Nebenwirkungen	Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der APOLLO-Studie wird D-Pd gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen. Pd ist ausschließlich für Personen mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie zugelassen. Daher bezieht sich die bewertungsrelevante Teilpopulation der
	Wie auch in den vorherigen Studien zu neuen Kombinationen mit Daratumumab wird die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse durch den Anti-CD38-Antikörper nur gering gesteigert. Allerdings liegt die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse im Daratumumab-Arm doppelt so hoch im Vergleich zur Kontrolle.	APOLLO-Studie auf Erwachsene, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
	Die erhöhte Rate von Pneumonien unterstreicht die Notwendigkeit eines sorgfältigen Therapiemanagements einschl. Informationen der Patient*innen über Prophylaxe und frühzeitige Intervention.	Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.
	<u>Sequenztherapie</u>	Für die patientenberichteten Endpunkte wird unter Berücksichtigung der Ausgangswerte zu Studienbeginn, der vorliegenden Responderanalysen und des zu erwartenden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	APOLLO wurde in der Zeit vor der Zulassung von Daratumumab in der Erstlinientherapie konzipiert und durchgeführt. Formal ist unklar, ob Daratumumab eine relativ höhere Wirksamkeit in der Erst- oder der Zweitlinientherapie besitzt. Angesichts der überzeugenden Daten für die Erstlinientherapie wird Daratumumab in der aktuellen Versorgung bereits frühzeitig eingesetzt. Eine weiter bestehende Wirksamkeit in Kombinationstherapien ab der Zweitlinientherapie ist bisher nicht ausreichend belegt. Für nicht mit Daratumumab vorbehandelte Patient*innen bietet die neue Kombination Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason die wertvolle Option einer Lenalidomid-freien Kombination schon in der Zweitlinientherapie.	progredienten Krankheitsverlaufs die Auswertung für die Zeit bis Verschlechterung betrachtet. Da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird als eine erstmalige Verschlechterung, werden der vorliegenden Bewertung die Analysen der Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Symptomskala Fatigue des EORTC-QLQ-C30 ein Vorteil für D-Pd gegenüber Pd. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes erhoben mittels der EQ-5D VAS zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt für die Skalen emotionale Funktion und

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Zukunftsperspektive ein Vorteil von D-Pd gegenüber Pd vor.
		Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Lymphopenie und febrile Neutropenie Nachteile für D-Pd. Insgesamt zeigen sich somit Vorteile von D-Pd in einzelnen Skalen der Fragebögen zur
		patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung Erwachsener mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten
		Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben,
		ein geringer Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid
		in Kombination mit Dexamethason vorliegt.
		b2) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
		Für diese Patientenpopulation legt der
		pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten
		Daten gegenüber der zweckmäßigen
		Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher
		nicht belegt.

Literaturverzeichnis

- 1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom
- 2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2021. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html
- 3. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
- 4. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:601-812, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5

5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	18.11.2021
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und die Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S. 30). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der Studie APOLLO wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.	
Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2013, Ludwig et al. 2014). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres Therapieziel (DGHO 2018), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt.	
Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die	

Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplem Myelom (Jordan et al. 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffzienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011). Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar und ist insbesondere in klinischen Studien mit kurzer		
Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplem Myelom (Jordan et al. 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011). Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
multiplem Myelom (Jordan et al. 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011). Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Studiendauer ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013). Auch die Zulassungsbehörden (FDA 2018, EMA 2019) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser als ein wichtiges Therapieziel anerkannt	multiplem Myelom (Jordan et al. 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011). Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar und ist insbesondere in klinischen Studien mit kurzer Studiendauer ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013). Auch die Zulassungsbehörden (FDA 2018, EMA 2019) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b1) zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen Phase III-Studie APOLLO heran.
	Das PFS war der primäre Endpunkt der APOLLO-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung bis zum Datum des Eintretens der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.
	Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von D-Pd vor.
	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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt) Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität bis zu einem Wert von 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ und 10 ⁻⁶ nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S. 30).	
Der MRD-Status gilt als Maß für die Tumorbelastung des Patienten und wird zur Prognose des Rezidivrisikos herangezogen (FDA 2020, G-BA 2020) Die Bestimmung des MRD-Status mit Hilfe von Durchflusszytometrie oder Next Generation Sequencing (NGS) bei Patienten, die nach aktuellen IMWG Kriterien eine komplette Remission erreicht haben, ermöglicht eine noch sensitivere bzw. tiefergehende Bestimmung der verbliebenen Krankheitslast (Davies 2017, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2018). Der negative MRD-Status spricht für ein sehr effektives Ansprechen und geht aufgrund der starken Krankheitsreduktion mit einem deutlich verbesserten Gesundheitszustand und Lebensqualität eines Patienten einher (Avet-Loiseau et al. 2018, Panjabi et al. 2020)	
Die übereinstimmende Expertenmeinung ist, dass die MRD-Negativität in hohem Maße mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben des Patienten zusammenhängt (G-BA 2020, Mina et al. 2020). Dies wird in einer aktuellen Meta-Analyse bestätigt, in der die MRD-Negativität mit einer signifikanten Verbesserung beim PFS sowie beim Gesamtüberleben verbunden ist (Munshi et al. 2020). Ein negativer MRD-Status bei nachgewiesener kompletter Remission wird in Zukunft verstärkt Einfluss auf Dauer, Intensität und Länge einer Therapie in Studien haben (Moreau et al. 2017).	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daher ist die MRD-Negativität in der Behandlung des multiplen Myeloms von besonderer Relevanz für die Patienten und sollte als ein patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen werden.	Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1. Avet-Loiseau, H., He, J., Gries, K. S., et al. (2018). The Relationship between Minimal Residual Disease and Patient Reported Outcomes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Blood 132(Supplement 1): 3273-3273.
- 2. Davies, F. E. (2017). Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy? Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2017(1): 205-211.
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (DGHO) (2013). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehenutzenbewertung.pdf, abgerufen am: 18.11.2021.
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (DGHO) (2018). Multiples Myelom Leitlinine, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung).
 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/pdf/20180918-051944.pdf, abgerufen am: 18.11.2021.
- 5. Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., et al. (2008). Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Leukemia 22(8): 1485-1493.
- European Medicines Agency (EMA) (2019). Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 05 January 2019 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6 en.pdf, abgerufen am: 18.11.2021.
- 7. Food and Drug Administration (FDA) (2018). Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf, abgerufen am: 18.11.2021.
- 8. Food and Drug Administration (FDA) (2020). Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/134605/download, abgerufen am: 18.11.2021.
- Gemeinsamer Bundessauschuss (G-BA) (2020). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Daratumumab (D-521 + D-522). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-522/2020-06-22 Wortprotokoll Daratumumab D-522.pdf, abgerufen am: 18.11.2021.
- 10. Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., et al. (2013). Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. Support Care Cancer 22(2): 417-426.

- 11. Ludwig, H., Miguel, J. S., Dimopoulos, M. A., et al. (2014). International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Leukemia 28(5): 981-992.
- 12. Mina, R., Oliva, S. and Boccadoro, M. (2020). Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives. Journal of clinical medicine 9(7): 2142.
- 13. Mols, F., Oerlemans, S., Vos, A. H., et al. (2012). Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. Eur J Haematol 89(4): 311-319.
- 14. Moreau, P. and Zamagni, E. (2017). MRD in multiple myeloma: more questions than answers? Blood Cancer Journal 7(12): 639.
- 15. Munshi, N. C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K. C., et al. (2020). A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Advances 4(23): 5988-5999.
- 16. Panjabi, S., Gebregergish, S., Abbas, Z., et al. (2020). PCN321 Relationship between Minimal Residual Disease (MRD) and patient outcomes in Haematology indications; a targeted literatur review. Value in Health 23: S80-S81.
- 17. Ralston, S., Gallacher, S., Patel, U., et al. (1990). Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. Ann Intern Med. Ann Intern Med 112(7): 499-504.
- 18. Stringer, S., Basnayake, K., Hutchison, C., et al. (2011). Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). Bone Marrow Res 2011: 493697.

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

Datum	19.11.2021
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex
	Vorgangsnummer 2021-08-01-D-716
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daratumumab (Darzalex®) ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.¹ Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erfolgte am 01.11.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).²	
Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie APOLLO zur Untersuchung von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) vor.	
Es konnte in der Studie unter DPd ein signifikanter Vorteil in der der Verzögerung der Krankheitssymptomatik durch die Endpunkte "Zeit bis zur symptombegleiteten Progression", "Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie", "Progressionsfreies Überleben" (PFS) und "MRD-Negativität" festgestellt werden.	
Vor dem Hintergrund dieser Evidenz wird die Bewertung des IQWiG dem Zusatznutzen von DPd in der vorliegenden Indikation aus Sicht von BMS nicht gerecht.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Pomalidomid (Imnovid®) und Lenalidomid (Revlimid®) vertreibt BMS relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Daratumumab Stellung zu nehmen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36-	Endpunkt Progressionsfreies Überleben	
39	Anmerkung von BMS:	
	Das IQWiG schließt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht ein, obwohl er vom pU als primärer Endpunkt der Studie APOLLO angegeben wurde. Des Weiteren wird ebenfalls der Endpunkt "Zeit bis zur symptombegleiteten Progression" nicht in der Bewertung herangezogen. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich beim PFS in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt.	
	Eine Progression stellt für Patient:innen mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose - ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patient:innen, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat. ³ 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	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. 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 Patient:innen zu vermeiden. Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen. Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplen Myelom. A, 8, 9, 10	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben. Ein Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich. Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher. Aus Hulin et al. geht hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patient:innen mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung des PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Das PFS war der primäre Endpunkt der APOLLO-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung bis zum
		Datum des Eintretens der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.
		Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von D-Pd vor.
		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.

Literaturverzeichnis

- 1 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information en.pdf
- 2 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4963/2021-08-01 Nutzenbewertung-IQWiG Daratumumab D-716.pdf
- 3 SCHMIDT, U. & JUNGCURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy, 19-20.
- 4 ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- 5 STRAKA, C., ODUNCU, et al. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- 6 DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO). 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid
- 7 EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific guideline/2017/11/WC500238764.pdf, abgerufen am: 05.01.2021.
- 8 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf., abgerufen am: 05.01.2021.
- 9 ANDERSON K.C., KYLE R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia 22(2): 231-239.
- 10 STRAKA C. & SCHMIDMAIER A. 2017a. Endpunkte klinischer Studien. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
- 11 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.
- 12 PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. N Engl J Med, 364, 1046-60.
- 13 HULIN C., HANSEN T., et al. 2017. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. Leuk Res 59: 75-84.

5.6 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	19. November 2021
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
	Mainzer Straße 81
	65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 1231) von Darzalex® (Daratumumab) in der Indikation Multiples Myelom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).	
Daratumumab ist seit 2016 in Deutschland für unterschiedliche Anwendungsgebiete in der Therapie des Multiplen Myeloms (MM) zugelassen, darunter seit dem 23.06.2021 in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM, die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	
Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 01. November 2021 die Nutzenbewertung des IQWiG veröffentlicht (1).	
In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Zusatznutzen für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid und Dexamethason auf Basis der Studie APOLLO (2) für das genannte Anwendungsgebiet als nicht belegt an. In der Nutzenbewertung wird dabei vom IQWiG beschrieben, dass die Studie ausschließlich für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie geeignet ist. Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression nach der letzten Therapie lägen aus der Bewertungsperspektive des IQWiG keine relevanten Daten vor (1).	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:	
1. Relevanz der Studie APOLLO für das gesamte Anwendungsgebiet	
2. Generische Responseschwellen	
1. Relevanz der Studie APOLLO für das gesamte Anwendungsgebiet	
Das MM wird gemäß der konsentierten Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), sowie in den Leitlinien u.a. als refraktäres MM (Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende) und rezidiviertes MM (Progression nach vorheriger Therapie, die eine erneute Behandlung erfordert, ohne dass Kriterien des refraktären MM erfüllt sind) beschrieben (3-5).	
Für das Anwendungsgebiet des rezividierten und refraktären MM mit mindestens zwei Vorbehandlungen sind zum jetzigen Zeitpunkt mehrere Kombinationstherapien zugelassen, die einer Bewertung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V unterzogen wurden (Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason [Pd], Elotuzumab in Kombinatin mit Pomalidomid und Dexamethason [IsaPd]) (6-8). In den veröffentlichten frühen Nutzenbewertungen sowie öffentlichen Zulassungsberichten gibt es keine Hinweise, die auf eine unterschiedliche Effektivität oder Sicherheit für die unterschiedenen Patientenpopulationen (rezidiviert oder refraktär) hindeuten und eine differenzierte Wahl der Therapieoption nach dem Kriterium der Refraktärität bzw. Rezidiv begründen (9-13).	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch ist eine differenzierte Wahl der Therapieoption abhängig vom Kriterium der Krankheitsprogression unter bzw. nach der letzten Therapie, insbesondere für die beiden Therapieoptionen Pd sowie EloPd in nationalen sowie internationalen Therapieleitlinien nicht vorgesehen (5, 14, 15).	
Aus Sicht von AbbVie bleibt aus diesen Gründen die medizinische Rationale für eine Bildung von Teilpopulationen unklar und es ist zu diskutieren, ob im Rahmen des Verfahrens eine separate Aussage zum Zusatznutzen für differenzierte Teilpopulationen (Patienten mit Krankheitsprogression unter bzw. nach letzter Therapie) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erforderlich ist.	Die Zulassung von Pomalidomid + Dexamethason sowie von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ist auf Personen mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie eingeschränkt. Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Kombinationstherapien sieht der G-BA es daher als sachgerecht an, die Patientenpopulation nach dem Kriterium "Krankheitsprogression unter der letzten Therapie" und "Krankheitsprogression nach der letzten Therapie" zu differenzieren.
2. Generische Responseschwellen	
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Juni 2021 eine Änderung seiner Verfahrensordnung beschlossen, die das 5. Kapitel Anlage II.6: Modul 4 ("Formatvorlagen zur Einreichung von Dossiers zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln") im Abschnitt 4.3.1.3.1 betrifft. Die Auswertung von Responderanalysen bei patientenberichteten Endpunkten soll zukünftig nur dann mit Hilfe einer "minimal important difference" (MID) erfolgen, wenn diese präspezifiziert ist und mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht. Andernfalls sollen entweder die Analysen der kontinuierlichen Daten oder post hoc Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden (16, 17). Dieses Vorgehen entspricht somit der Methodik des Institutes für Qualität &	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß "Allgemeine Methoden Version 6.0 (18).	
Innerhalb des Dossiers wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer für die Endpunkte European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 (EORTC QLQ-C30), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma Module Questionnaire 20 (EORTC QLQ-MY20) Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 % und 15 %, und für den Endpunkt EuroQol Five Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) Auswertungen mit einer Responseschwelle von 7 %, 10 % und 15% vorgelegt. In der vorliegenden Nutzenbewertung zieht das IQWiG für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 die Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 % heran und verweist dabei auf eine hinreichende Annäherung durch diese an eine 15 % Responseschwelle. Für den Endpunkt EQ-5D VAS zieht das IQWiG hingegen die Auswertungen mit einer 15 % Responseschwelle heran, ohne dies weiter zu kommentieren (1, 19).	
Das Vorgehen des IQWiG, für EORCT QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 die etablierte Grenze von 10 Punkten zu akzeptieren, wird von AbbVie begrüßt. Dem Gegenüber sieht AbbVie eine generische Responseschwelle von 15 % allgemein als diskussionswürdig und möchte diesen Standpunkt wie folgt erläutern: Aus Sicht von AbbVie gibt es zunächst weder eine wissenschaftlich nachvollziehbare Rationale zur Herleitung der generischen Responseschwelle, noch gibt es eine wissenschaftliche Grundlage für einen anzunehmenden Vorteil gegenüber einer klinisch etablierten und	
validierten MID, die insbesondere durch ihre Definition als "minimal important difference" einen für den individuellen Patienten	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bedeutsamen Unterschied beschreibt und daher per se patientenrelevant ist. Des Weiteren finden patienten- und indikationsspezifische Gegebenheiten sowie Unterschiede in Skalencharakteristika bei der Verwendung einer generischen Responseschwelle keine Berücksichtigung mehr. Schließlich ist nicht hinreichend klar, wie diese vorgeschlagene generische Reponseschwelle mit den bereits validierten und etablierten Responseschwellen in Form der MID im Einklang steht.	
Insgesamt weicht das Vorgehen zu Identifizierung sowie die vorgeschlagene Responseschwelle selbst vom wissenschaftlichen Vorgehen sowie dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ab und setzt sich ebenso über international anerkannten Kriterien und Standards der evidenzbasierten Medizin hinweg (20-24). Daher sollte eine Neuregelung nicht zur Ablehnung von bisher verwendeten und akzeptierten Responseschwellen bei validierten und etablierten Fragebögen / Skalen führen und es sollte insbesondere eine Konsistenz in den Bewertungskriterien innerhalb verschiedener / vergangener Nutzenbewertungen, zwischen der Nutzenbewertung und den Zulassungsverfahren (25, 26), sowie dem Vorgehen zu anderen HTA-Agenturen (27-30) angestrebt werden.	
Aus Sicht von AbbVie sollte die Festlegung einer generischen Responseschwelle entfallen, denn eine generelle Eignung sieht AbbVie basierend auf der Herleitung und Begründung des IQWiG nicht. Stattdessen sollte in einer Einzelfallüberprüfung anhand eines von Wissenschaftlern zuvor festgelegten Kriterienkatalogs und unter Einbezug von Patientenvertretern eine spezifische Responseschwelle festgelegt werden. Erst wenn sich auf diese Weise keine	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Responseschwelle ableiten lässt, kann ein pragmatischer Ansatz durch Wahl einer generischen Responseschwelle sinnvoll sein.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 1231, Daratumumab, (multiples Myelom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4963/2021-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-716.pdf. [Zugriffsdatum: 11.11.2021].
- 2. Dimopoulos MA, Terpos E, et al. Apollo: Phase 3 Randomized Study of Subcutaneous Daratumumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone (D-Pd) Versus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Alone in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Blood. 2020;136:5-6.
- 3. Rajkumar SV, Harousseau J-L, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011;117(18):4691-5.
- 4. Kumar S, Paiva B, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e46.
- 5. Wörmann B, Driessen C, et al. Onkopedia Leitlinien, Multiples Myelom, C90.0, 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html. [Zugriffsdatum: 26.07.2021].
- 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 24.08.2021].
- 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pomalidomid 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII Pomalidomid D-193 TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 06.10.2021].
- 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7999/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_D-675_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 16.11.2021].
- 9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 351, Pomalidomid Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1166/2015-12-23_A15-42 Pomalidomid Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. [Zugriffsdatum: 15.11.2021].
- 10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 857 Elotuzumab (multiples Myelom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3349/2019-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Elotuzumab_D-490.pdf. [Zugriffsdatum: 11.11.2021].
- 11. nstitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. IQWiG-Berichte Nr. 1176 Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 2 Vortherapie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (frühe Nutzenbewertung) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-

- ba.de/downloads/92-975-4719/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Isatuximab_D-675.pdf. [Zugriffsdatum: 24.08.2021].
- 12. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Assessment report, Elotuzumab, EMEA/H/C/003967/II/0012 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/empliciti-h-c-003967-ii-0012-epar-assessment-report-variation en.pdf. [Zugriffsdatum: 12.11.2021].
- 13. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Assessment report, Isatuximab, EMEA/H/C/004977/0000 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en-0.pdf. [Zugriffsdatum: 12.11.2021].
- 14. Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021;32(3):309-22.
- 15. Moreau P, Kumar SK, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021;22(3):e105-e18.
- 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7640/2021-06-17_VerfO_Einleitung-SN_Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 24.08.2021].
- 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlagen in der Anlage II zum 5. Kapitel 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4904/2021-06-17_VerfO_Einleitung-SN_Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf [Zugriffsdatum: 24.08.2021].
- 18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500. [Zugriffsdatum: 24.08.2021].
- 19. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B, Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4962/2021_07_20_Modul4B_Daratumumab.pdf. [Zugriffsdatum: 16.11.2021].
- 20. Carrasco-Labra A, Devji T, et al. Minimal important difference estimates for patient-reported outcomes: A systematic survey. J Clin Epidemiol. 2020;133:61-71.
- 21. Coens C, Pe M, et al. International standards for the analysis of quality-of-life and patient-reported outcome endpoints in cancer randomised controlled trials: recommendations of the SISAQOL Consortium. Lancet Oncol. 2020;21(2):e83-e96.
- 22. Devji T, Carrasco-Labra A, et al. Evaluating the credibility of anchor based estimates of minimal important differences for patient reported outcomes: instrument development and reliability study. BMJ. 2020;369:m1714.
- 23. Prinsen CAC, Mokkink LB, et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. Qual Life Res. 2018;27(5):1147-57.
- 24. Reni M, Braverman J, et al. Evaluation of Minimal Important Difference and Responder Definition in the EORTC QLQ-PAN26 Module for Assessing Health-Related Quality of

- Life in Patients with Surgically Resected Pancreatic Adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2021.
- 25. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)2. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. London, European Medicines Agency [Internet]. 2005.
- 26. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)2. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man en.pdf. [Zugriffsdatum: 24.08.2021].
- 27. EunetHTA. Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment. Clinical Endpoints. November 2015.
- 28. Brazier J., Longworth L. NICE DSU Technical Support Document 8: an introduction to the measurement and valuation of health for NICE submissions. 2017.
- 29. Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluation of Health Technologies at HAS: Role of Quality of Life 2018. Verfügbar unter: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie. [Zugriffsdatum: 24.08.2021].
- 30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada 4th Edition. 2017. Verfügbar unter: https://cadth.ca/node/101497. [Zugriffsdatum: 24.08.2021].

5.7 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	22.11.2021	
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex	
	Neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom, mind. 1	
	Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und	
	Dexamethason	
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	
	Prinzregentenplatz 9	
	81675 München	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.11.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Daratumumab (Handelsname: Darzalex) in Kombination mit Pomalidomid u. Dexamethason im Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	
Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Markt (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.	
Hintergrund: Daratumumab ist zugelassen in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren (Teilanwendungsgebiet B.1) oder die bereits mindestens 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (Teilanwendungsgebiet B.2). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Reihe von verschiedenen alternativen Kombinationstherapien fest.	
Das IQWiG sieht basierend auf einer Studie mit einem Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason für beide Teilanwendungsgebiete einen	

 ${\it Stellung nehmer: GlaxoSmithKline\ GmbH\ \&\ Co.\ KG}$

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Bewertung ergibt sich aus einer Abwägung des positiven Effekts bei Lebensqualität sowie positiver und negativer Effekte bei Nebenwirkungen.	(with told of strangerality)
Berücksichtigung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte für die Nutzenbewertung	
Das IQWiG weicht in seiner Bewertung in der Auswahl von patientenrelevanten Endpunkten von der Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers ab. Wichtige Therapievorteile, die sich in der Studie APOLLO zeigen, werden vom IQWiG somit nicht berücksichtigt.	
Aus Sicht von GSK stellt progressionsfreies Überleben einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms dar, welcher auch von den Zulassungsbehörden anerkannt wird. Vor diesem Hintergrund sollten die Therapievorteile des betrachteten Wirkstoffs im Hinblick auf PFS ebenfalls für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b1) zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen Phase III-Studie APOLLO heran. Das PFS war der primäre Endpunkt der APOLLO-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung bis zum Datum des Eintretens der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt. Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von D-Pd vor.

 ${\it Stellung nehmer: GlaxoSmithKline\ GmbH\ \&\ Co.\ KG}$

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
Die für Teilanwendungsgebiet B.2: "Erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben" festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet laut G-BA:	
 Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder 	
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder	
 Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) oder 	
 Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder 	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) oder 	
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder	
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder	
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder	
 Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	
Am 13. Mai 2019 hat Pomalidomid die Zulassungserweiterung für die Zweitlinientherapie des multiplen Myeloms erhalten:	
"Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben" (¹Celgene, 2021) und wurde daraufhin auch der Nutzenbewertung unterzogen.	
Die DGHO Leitlinien datieren in der aktuellen Version vom Mai 2018 und bilden diese Zulassungserweiterung (noch) nicht ab. In der Stellungnahme zu der vorläufigen Nutzenbewertung (2DGHO, 2019) dieser Indikationserweiterung stellt die DGHO aber schon fest: "Pomalidomid /Bortezomib/Dexamethason erweitert das Spektrum der	

 ${\it Stellung nehmer: GlaxoSmithKline\ GmbH\ \&\ Co.\ KG}$

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieoptionen nach Vortherapie nach Lenalidomid um eine wirksame Kombination. Dies ist besonders im Hinblick auf den zunehmenden Einsatz von Lenalidomid und Daratumumab in der Erstlinien- und Erhaltungstherapie von Bedeutung, weil sich für so vorbehandelte Patienten das Spektrum wirksamer Therapieoptionen im ersten Rezidiv erweitert und damit auf mögliche Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen besser Rücksicht genommen werden kann."	
In den kürzlich neu verfassten ESMO Leitlinien (³ Dimopoulos, et al., 2021) wird diese Kombination mittlerweile als neue Behandlungsoption in der Zweitlinientherapie:	
 nach VRd in der Erstlinientherapie und im Progress dann Lenalidomid-sensitiven oder -refraktären Patienten sowie Bortezomib-sensitiven Patienten 	
und	
 nach DaraRd in der Erstlinientherapie und im Progress, dann unabhängig vom Lenalidomid-Status 	
empfohlen.	
GSK geht davon aus, dass sich hierdurch eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des ⁴ G-BA, 2021).	
Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die beschriebene Indikation ist um die Wirkstoffkombination "Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason" zu erweitern.	Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patientinnen und Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden. Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1. Celgene, Celgene Europe B.V. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln 2021 22.11.2021. Available from: https://www.fachinfo.de/suche/fi/014845.
- 2. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet) veröffentlicht am 16. September 2019 Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456. 2019 07.10.2019.
- 3. Dimopoulos MA; Moreau P; Terpos E; Mateos M-V; Zweegman S; Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021; 32(3): 309-22.
- 4. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2021 06.09.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf.

5.8 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Daratumumab (darzalex®), Janssen-Cilag GmbH
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.11.2021 wurde die Nutzenbewertung zu Daratumumab	
(Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neues	
Anwendungsgebiet: multiples Myelom, mind. Eine Vortherapie,	
Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) veröffentlicht (1).	
Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel, die in der Hämatologie	
einen hohen Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag haben. Roche	
ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten mit	
malignen hämatologischen Neoplasien, einschließlich dem Multiplen	
Myelom, zu entwickeln.	
Daher nimmt Roche folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung	
von Daratumumab.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 31 ff.	Anmerkung: Symptombegleitetes Progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevanter Endpunkt. In der Dossierbewertung D-716 vom 01.08.2021 stuft das IQWIG den Endpunkt symptombegleitetes PFS prinzipiell als patientenrelevant ein, was Roche sehr unterstützt (1). Dabei ist aus Sicht von Roche in der Onkologie Progressionsfreies Überleben an sich bereits ein wesentlicher Endpunkt in klinischen Studien, der auch von Zulassungsbehörden als relevant eingestuft wird (2–4). Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen: • Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind auch heute noch viele solide Tumore und hämatologische Neoplasien, besonders, wenn sie ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, nicht heilbar. Im Falle des Multiplen Myeloms nennt die DGHO Leitlinie neben einer Kontrolle der Multiplen Myelom-bedingten Symptome und der Vermeidung von Endorganschäden, die Verlängerung der progressionsfreien Zeit als wichtiges Therapieziel	

- (5). Weiterhin deutet sich für das Multiple Myelom eine Korrelation des PFS mit dem Gesamtüberleben an, somit kann das progressionsfreie Überleben als wertvoller Indikator dienen (6). Krankheitsprogression stellt in der Onkologie häufig das Kriterium für den Wechsel des Therapieschemas dar. Das gilt auch für die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom (5). Ein Therapiewechsel kann zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen, was sich direkt auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.
- Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit ergibt sich für den Patienten vor allem aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. Das Vermindern oder Herauszögern des Progresses und einer damit einhergehenden Symptomatik z.B. Frakturen durch Vergrößerung von Knochenläsionen oder Dialysepflicht durch fortschreitende Niereninsuffizienz, ist für den Patienten unmittelbar relevant. Jede Krankheitsprogression bedeutet außerdem für die Patienten eine enorme psychische Belastung. Das Hinauszögern eines Progresses ist daher ein wichtiges Therapieziel (7).
- Nationale und internationale Fachgesellschaften teilen die Ansicht, PFS als relevanten Endpunkt zu betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können (3, 4, 8). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z.B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (9).

• Für die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) stehen progressionsfreies Überleben und Symptomatik in einem klaren Zusammenhang (2).

In der Studie APOLLO zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS durch Daratumumab plus Pomalidomid/Dexamethason (DPd) gegenüber der alleinigen Therapie mit Pomalidomid/Dexamethason (Pd) (10). Nach Auffassung von Roche ist diese signifikante Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression bereits als unmittelbar patientenrelevant anzusehen.

Darüber hinaus gehen in den vom PU zusätzlich definierten Endpunkt "symptombegleitetes PFS" Progressionsereignisse (beurteilt nach IMWG-Kriterien) nur dann ein, wenn sie mit einem patientenrelevanten, myelomspezifischen Symptom einhergehen. Bei der Operationalisierung werden u.a. die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 zur Feststellung myelomspezifischer Symptome sowie myelomassoziierte unerwünschte Ereignisse herangezogen. Diese bilden u.a. die vom G-BA als patientenrelevant eingestuften Symptome Fatigue und Knochenschmerz ab (11).

In der Studie APOLLO zeigte sich auch bei diesem Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination DPd gegenüber einer alleinigen Therapie mit Pd, sodass in der Gesamtschau mindestens in einem patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden konnte.

Vorgeschlagene Änderung:

Roche spricht sich dafür aus, dass gerade in Indikationen wie dem Multiplen Myelom, in denen ein Gesamtüberlebensvorteil aufgrund

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier den Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression vor. Der Endpunkt vieler Folge-Therapielinien in klinischen Studien schwierig zu zeigen ist, weitere Effektivitätsendpunkte wie z.B. das symptombegleitete PFS mit angepasster Operationalisierung in die Bewertung mit einfließen sollten.

wurde post hoc definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten von Tod oder einer Krankheitsprogression in zeitlicher Nähe zu mindestens einem seitens des pharmazeutischen Unternehmers als patientenrelevant definierten Symptoms. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten Symptome umfassten sowohl bestimmte unerwünschte Ereignisse (UE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch eine Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte erhoben über einzelne Items der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20. Die Erfassung der Krankheitsprogression erfolgte wie oben beschrieben anhand der IMWG-Kriterien. Als zeitliche Nähe zu einer Krankheitsprogression war ein Zeitraum von jeweils 30 Tagen vor und nach dem Eintreten des Progressionsereignisses definiert.

Grundsätzlich wird die Krankheitsprogression verbunden mit einer Symptomatik als patientenrelevant bewertet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Operationalisierung des Endpunktes wird jedoch als nicht geeignet erachtet, um eine symptomatische Krankheitsprogression adäquat zu erfassen. Zum einen hat der pharmazeutische Unternehmer die Methodik zur Auswahl der als patientenrelevant definierten Symptome nicht ausreichend begründet und es lagen auch keine prä-spezifizierten Kriterien für die Auswahl vor. Zum anderen ist eine zeitliche Nähe kein hinreichender Beleg für einen Zusammenhang zwischen Krankheitsprogression und Symptomauftreten, insbesondere da im vorliegenden Fall die Krankheitsprogression und das Auftreten der Symptome innerhalb eines relativ großen Zeitraumes von 60 Tagen auftreten konnten.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme verweist der pharmazeutische Unternehmer auf die im Statistical Analysis Report (SAR) hinterlegten Informationen. Diese als auch die weiteren Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind jedoch nicht geeignet, die oben ausgeführten Kritikpunkte an der zugrundeliegenden Operationalisierung und der nicht ausreichenden Begründung zur Auswahl der Symptome zu beheben.

Aufgrund der beschriebenen Gesichtspunkte wird der Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Literaturverzeichnis

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A21-101 Daratumumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 28.10.2021.
- 2. EMA. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline; November 2012.
- 3. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Rev 5.
- 4. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics; Dezember 2018.
- 5. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Multiples Myelom Leitlinie: Mai 2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html [aufgerufen am: 06.09.2021].
- 6. Dimopoulos M, Sonneveld P, Nahi H, Kumar S, Hashim M, Kulakova M, Duran M, Heeg B, Lam A, Dearden L. Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Value in Health; 20(9):A408, 2017. doi: 10.1016/j.jval.2017.08.064.
- 7. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. Leuk Res; 59:75–84, 2017. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.019.
- 8. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid; Dezember 2013.
- 9. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; November 2010.
- 10. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Daratumumab (Darzalex®); 20.7.2021.
- 11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespraech gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2020-B-154; 14.8.2020.

5.9 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund	
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2021 eine Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.	
Das Orphan Drug Daratumumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits (A) eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder (B) die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	
Für beide Patientengruppen legt der G-BA mehrere alternative Kombinationstherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für (A): Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder	
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder	
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder	
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.	
Für (B): Bortezomib in Kombination mit liposomalem pegyliertem Doxorubicin oder	
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder	

$Stellung nehmer: vfa-Verband\ for schender\ Arzneimittelher steller\ e.V.$

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder	
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) oder	
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder	
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) oder	
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder	
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder	
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder	
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.	
Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (A) seien keine Daten vorgelegt worden. Für (B) erfolgt die Bewertung anhand einer Abwägung positiver Effekte bei Lebensqualität sowie negativer Effekte bei Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für (B).	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	
Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: "Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören." Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens	
Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt "Kommentare zum Dossier des pharma-zeutischen Unternehmers" dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.	
Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den "Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie". Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Daratumumab (D-716)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Dezember 2021 von 14:30 Uhr bis 15:28 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

Angemeldete Teilnehmende der Firma Janssen-Cilag GmbH:

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Drießen

Frau Schulat

Frau Kerßenboom

Angemeldete Teilnehmende der Firma Amgen GmbH:

Frau Camdere

Frau Dr. Floßmann

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

Frau Land

Frau Ludwig

Angemeldete Teilnehmende der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:

Frau Dr. Barbus

Herr Strangl

Angemeldete Teilnehmende der Firma GlaxoSmithCline GmbH & Co. KG:

Frau Dr. Hülsmans

Frau Adad

Angemeldete Teilnehmende der Firma Roche Pharma AG:

Frau Dr. Riplinger

Herr Scherrer

Angemeldete Teilnehmende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. C. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldete Teilnehmende der German-speaking Myleoma Multicenter group (GMMG):

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Montag, Anhörungstag. Wir sind jetzt bei Daratumumab, neues Anwendungsgebiet in Kombi mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom nach bereits erfolgter Vortherapie. Wir haben zu diesem neuen Anwendungsgebiet die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober 2021, die Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann liegt eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO, der DSMM und der GMMG vor. Als pharmazeutische Unternehmer haben Stellungnahmen abgegeben AbbVie Deutschland GmbH, Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, GlaxoSmithCline GmbH und Roche Pharma AG und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen wieder ein Wortprotokoll und müssen deshalb die Anwesenheit feststellen. Für Janssen-Cilag müssten zugeschaltet sein Herr Dr. Sindern, Herr Dr. Drießen, Frau Schulat und Frau Kerßenboom, für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die DSMM Herr Professor Einsele – den sehe ich nicht; Fragezeichen – , für die GMMG Frau Professor Weisel, für Amgen Frau Camdere und Frau Dr. Floßmann, für Bristol Frau Land und Frau Ludwig, für AbbVie Frau Dr. Barbus und Herr Strangl, für Glaxo Frau Hülsmans und Frau Adad, von Roche Frau Dr. Riplinger und Herr Scherrer und für den vfa wieder Herr Dr. Rasch. – Danke schön.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Gelegenheit geben, in den Wirkstoff im konkreten Anwendungsgebiet einzuführen und zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen, und danach machen wir unsere Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das? Herr Sindern vermutlich?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Das mache ich, genau. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank, dass wir die Möglichkeit haben, heute die aus unserer Sicht wichtigsten Punkte darzustellen. Bevor ich dazu komme, möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und den Kollegen kurz vorstellen. Frau Ronja Kerßenboom und Frau Christina Schulat sind Gesundheitsökonominnen aus der Abteilung Marktzugang und heute für die Fragen zum Dossier verantwortlich. Herr Dr. Stefan Drießen ist in der Medizinabteilung für Daratumumab in der Indikation des multiplen Myeloms zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite den für die Nutzenbewertung zuständigen Bereich bei Janssen.

Die Patienten in der vorliegenden Indikation befinden sich in der Rezidivsituation nach einer oder mehr Vortherapien. Es besteht bereits Refraktärität, und die Patienten erleben einen erneuten Progress der Erkrankung. Ich will in den einleitenden Worten speziell auf die Population im Anwendungsgebiet eingehen, in der die Patienten mindestens zwei Vortherapien erhalten haben. Für diese Population sehen wir im Gegensatz zum IQWiG einen Zusatznutzen der Kombination mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen und Vorteil der Kombination mit Daratumumab zeigt sich insbesondere in der Morbidität und der Lebensqualität. Ein wichtiges Thema in dieser Anhörung sind daher aus unserer Sicht die Endpunkte in der Kategorie der Morbidität; und darauf will ich im ersten Teil eingehen.

Dem Rezidiv und den damit verbundenen Symptomen und Komplikationen geht zunächst einmal ein Wachstum des Tumors voraus. In der klinischen Verlaufskontrolle wird der Progress durch objektive Bildgebung und Laborparameter definiert. Das ist der Endpunkt, der als PFS etabliert und für die klinische Verlaufskontrolle relevant ist. Der Progress ist relevant, um klinische Maßnahmen ergreifen zu können. Er ist relevant, weil damit auch eine Prognose

verbunden ist, eine für den Patienten oftmals belastende Prognose über die spürbaren Folgen und über einen Zeitverlauf. Um einen im Sinne der Nutzenbewertung auswertbaren Endpunkt für das Progressionsgeschehen zu haben, haben wir den Endpunkt symptombegleitete Progression definiert. Wir verknüpfen dazu zwei etablierte Größen: erstens das über IMWG-Kriterien gemessene PFS und zweitens die für den Patienten spürbare Symptomatik. Über diese beiden Größen identifizieren wir das patientenrelevante Progressionsgeschehen. Es besteht dahin gehend Einigkeit mit dem IQWiG, dass Progression patientenrelevant ist, wenn sie symptombezogen ist. Wir sind in der schriftlichen Stellungnahme auf die vom IQWiG angesprochenen Fragen zur Operationalisierung eingegangen, zum Beispiel warum das gewählte Zeitfenster ein sinnvolles Zeitfenster ist und warum die den patientenrelevanten Progress qualifizierenden Symptome sachgerecht und anerkannt sind. Sofern dazu weitere Fragen bestehen, gehen wir darauf sehr gerne im weiteren Verlauf der Anhörung ein. Aus unserer Sicht kann der Endpunkt symptombegleitete Progression daher als patientenrelevant für die Nutzenbewertung im multiplen Myelom anerkannt werden.

Nicht immer ist ein Progressionsgeschehen direkt mit einer Symptomatik verbunden, die klinisch zum sofortigen Handeln zwingt. Wenn aber nach einer Progression der Gesamtbefund ergibt, dass ein Symptom droht oder eine Komplikation bevorstehen kann, ist das der Grund für eine erneute Therapieentscheidung. Das Ereignis ist dann aus unserer Sicht ebenso patientenrelevant, weil dadurch ein möglicherweise schwerwiegendes Symptom verhindert wird. Auch darauf würden wir gerne im Verlauf der Anhörung eingehen.

Im zweiten Teil meiner einführenden Worte will ich zusammenfassen, warum aus unserer Sicht die Daten aus der APOLLO-Studie zeigen, dass ein quantifizierbarer Zusatznutzen für die Daratumumab-Kombination vorliegt. Für die eben genannte symptombegleitete Progression lässt sich das Risiko deutlich und signifikant reduzieren. Das Hazard Ratio beträgt im letzten Datenschnitt 0,59. Die Kombination mit Daratumumab verzögert auch die Folgen des Progressionsgeschehens; denn es zeigen sich konsistent dazu Vorteile in den PRO-Endpunkten aus den QLQ-C30 bzw. mit 20 Symptom- und Funktionsskalen. Mit unserer Stellungnahme haben wir auch Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung eingereicht. Die Relevanz und Methodik dieser Analysen wurden zuletzt auch hier im Rahmen von Nutzenbewertungen diskutiert. Die von uns zur Ableitung des Zusatznutzens gewählten Analyseformen stellen dabei jeweils eine konservative Analyse, das heißt zuungunsten der Daratumumab-Kombination dar. Signifikante Vorteile zeigen sich trotz der konservativen Analysen in den Symptomen Fatigue und Dyspnoe sowie den Skalen der emotionalen Funktion, der Rollenfunktion und der Zukunftsperspektive. Die zugehörigen Hazard Ratios, die zwischen 0,35 und 0,65 liegen, belegen die deutlichen Vorteile von Daratumumab in Symptomatik und Lebensqualität.

Lassen Sie mich zum Abschluss ein Wort zum Umfang der nachgereichten Daten sagen. Der erneute Zuschnitt aller Daten war aufgrund der kurz vor Dossiereinreichung erfolgten Anpassung der zVT erforderlich. Der zuvor im Dossier vorgenommene Zuschnitt folgte einem Beratungsgespräch. Zusammen mit dem neuen Zuschnitt haben wir zudem die nach Dossiereinreichung verfügbar gewordenen reiferen Daten nachgereicht. Darin enthalten sind Daten zum Gesamtüberleben. Die für die regulatorischen Behörden wichtige Alpha-Spending-Funktion hat keine zusätzliche statistische Auswertung erlaubt. Wir erwarten die nächste statistische Auswertung für den dann bereits finalen Datenschnitt innerhalb der ersten Hälfte des kommenden Jahres.

In der Gesamtschau gehen wir jetzt von einem aus unserer Sicht klar gegebenen und quantifizierbaren Zusatznutzen aus, der sich in den patientenrelevanten Vorteilen in der Morbidität und Lebensqualität zeigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. An den ersten Teil Ihrer Ausführungen, in dem Sie auf die Progression Bezug genommen haben, möchte ich gerne anknüpfen. Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Wir wissen, dass nach dem

zugelassenen Anwendungsgebiet von Pd diese Kombinationstherapie nur für Erwachsene mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie zugelassen ist. In der Studie APOLLO haben wir jedoch gesehen, dass hier auch Erwachsene eingeschlossen worden sind, die eine Krankheitsprogression nach der letzten Therapie erlitten haben. Deshalb stellt sich die Frage, welche klinische Relevanz dem Unterschied im Auftreten der Krankheitsprogression unter oder nach der letzten Therapie aus Ihrer Sicht beizumessen ist, auch im Hinblick auf die Therapieentscheidung. Also, gibt es überhaupt einen relevanten Unterschied, oder ist das egal?

Dann der zweite Teil der Frage: Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme übereinstimmend, dass Pd Teil des Therapiestandards für Erwachsene mit einer Lenalidomid-refraktären Erkrankung oder einer Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor darstelle. Können Sie uns vielleicht bitte etwas genauer den therapeutischen Stellenwert von Pd für die Behandlung Erwachsener mit mindestens einer Vortherapie erläutern? Also, erster Teil unter oder nach, gibt es da einen praktischen behandlungsrelevanten Unterschied, und zweiter Teil Stellenwert. Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? – Keiner. – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Vielen Dank. – Ich muss mich vorab entschuldigen, vor mir sind Bauarbeiten. Ich hoffe, dass es jetzt ruhig bleibt. – Die erste Frage ist inzwischen ein relativ seltenes Szenario geworden, dass wir in der Myelomtherapie eine lange therapiefreie Zeit begleiten. In der Regel befinden sich die Patienten unter einer Dauertherapie, das heißt, wenn eine Progression auftritt, wird sie bei der Mehrzahl der Patienten heutzutage unter einer laufenden Therapie stattfinden und entspricht damit nach den IMWG-Kriterien der Refraktärität oder der Progression. Es gibt bei der Studie eine Besonderheit, nämlich dass Patienten ab dem ersten Rezidiv in die APOLLO-Studie eingeschlossen wurden. Das ist auch nicht die Zulassung von Pd. Da gibt es durchaus noch Patienten, die zum Beispiel nach einer Hochdosistherapie vielleicht nur über zwei Jahre eine Erhaltungstherapie oder eine zeitlimitierte Erhaltungstherapie hatten, die tatsächlich auf ein therapiefreies Intervall kommen können. – Insgesamt ist es, wenn man die Rezidivpopulation betrachtet, sicherlich eine Minderheit.

Zu Ihrer zweiten Frage kann man sagen, dass Pomalidomid/Dexamethason sicherlich eine sehr relevante Standardtherapie im Rezidiv darstellt, insbesondere bei mit Lenalidomid vorbehandelten oder Lenalidomid refraktären Patienten. Wir sehen auch immer wieder unter retrospektiven Analysen oder Datenaufarbeitung, wie zum Beispiel in der großen MAMMOTH-Studie zu refraktären Patienten, dass es eines der am häufigsten eingesetzten und auch der effektivsten Regime darstellt, allerdings geht unser klinischer Trend ganz klar dahin, auch Pomalidomid/Dexamethason in einer Triplekombination anzubieten und nicht nur als Doublette, wie es noch war, als diese Studien designt wurden. Da hat uns sicherlich die Erkenntnis eingeholt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Jetzt hat sich Herr Dr. Spehn gemeldet. Ich gebe zu Protokoll, dass sich Herr Professor Einsele um 14:35 Uhr eingewählt hat. – Herr Dr. Spehn, AkdÄ, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es ist eigentlich eben schon gesagt worden. Das einzige, was noch hinzuzufügen wäre, meine ich, ist, dass eine Progression unter Therapie in aller Regel prognostisch ein Stück schlechter ist, als wenn die Progression in einem längeren therapiefreien Intervall stattfindet. Aber ansonsten ist das andere schon beschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Herr Professor Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Vielen Dank. – Vielleicht auch noch mal zur Bestätigung dessen, was Frau – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Einsele, können Sie etwas näher ans Mikrofon gehen oder den Ton etwas lauter stellen, man versteht Sie kaum.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Ist es jetzt besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Sehr gut. – Die Myelomtherapie hat sich insofern verändert, als dass wir zunehmend mehr Substanzen bereits in der Erstlinientherapie einsetzen. Induktionstherapien sind häufig schon vier Substanzen, und in der Erhaltung wird dann Lenalidomid eingesetzt, das heißt, im Durchschnitt mindestens fünf, sechs Substanzen bereits in der Erstlinientherapie. Dementsprechend werden die Optionen für die Zweit- oder Drittlinientherapie immer geringer. Klar ist, dass ein Patient, der unter der Therapie mit Lenalidomid – das ist meist die Erhaltungstherapie – nach der Stammzelltransplantation oder auch beim nicht transplantationsfähigen Patienten ist Lenalidomid-Dauertherapie eigentlich Standard, dass es für diese Patienten relativ wenig Bedeutung hat, ob der Rückfall unter der Therapie oder, wie Frau Weisel es angesprochen hat, sehr selten nach kurzem Absetzen der Therapie auftritt. Wir werten einen Rückfall innerhalb der ersten 60 Tage nach Abschluss einer Therapie ähnlich wie das Auftreten eines Rückfalls unter der Therapie. Damit ist letztendlich die Therapie für den Patienten, der unter laufender Therapie oder kurz nach dem Absetzen oder Stoppen der Therapie einen Rückfall erleidet, ähnlich zu werten. Insgesamt ist es sicher so, dass Pomalidomid/Dexamethason eine sehr wesentliche Komponente der Zweit- und Drittlinientherapie für die Patienten mit Myelom darstellt und damit aus meiner Sicht auch die Kontrollgruppe adäquat behandelt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Weitere Wortmeldungen sehe ich nicht. – Gibt es Fragen? – Wer möchte beginnen? – Herr Blindzellner, GKV-SV.

Herr Blindzellner: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich hätte eine Frage an die Kliniker und an die AkdÄ bezüglich der Nebenwirkungen. Die Europäische Arzneimittelbehörde weist insbesondere bei den Infektionen darauf hin, dass diese in der Studie bei den älteren Patientinnen und Patienten häufiger aufgetreten sind. Meine Frage an Sie wäre, wie Sie das in der Klinik erleben. Sind die Infektionen in dieser Dreifachkombination ein Problem, und wie kann man damit umgehen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blindzellner. – Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Vielen Dank. — Das ist in der Tat eine relativ konsistente Beobachtung, die wir nach Einführung der monoklonalen Antikörper, insbesondere der monoklonalen Anti-CD38-Antikörper hatten, dass es in allen Studien zu einer gewissen Verschiebung zu mehr Infektionen in dem Antikörperarm kam. Insgesamt muss man sagen, das ist, denke ich, relevant. Die Patienten sind in der Regel länger unter Therapie, was sehr günstig ist, weil sie länger ansprechen. Aber im klinischen Alltag ist es sehr gut handhabbar, und wir haben nie den Eindruck, dass sich Patienten im klinischen Alltag einem besonderen Risiko aussetzen, was wir nicht durch entsprechende Supportivtherapie oder frühzeitiges Einschreiten beherrschen könnten. Es ist sicherlich etwas, was sich im klinischen Alltag durchaus abbildet, dass wir, seit wir monoklonale Antikörper einsetzen, hier die Supportivtherapie gerne intensivieren, aber das ist Routine und für mich im klinischen Alltag kein erhebliches Risiko.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Spehn, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir sehen es genauso, sehen aber die Handhabbarkeit der Infekte nicht so ganz einfach. Wenn wir die Daten aus der APOLLO-Studie, um die es hier geht, ansehen, sind mehr SUE, das sind mehr Infekte – das haben wir gesagt –, Pneumonien 16:6,8 Prozent und für Handhabbarkeit die therapiebedingten Todesfälle 5 im Daratumumab/Pomalidomid/Dexamethason-Arm und keiner im Kontrollarm. Also 3,5 Prozent: 0. Ob das statistisch signifikant ist, wissen wir jetzt nicht. Aber da ist auch ein

Unterschied in der therapiebedingten Mortalität. Das heißt, die Toxizität ist bei einem kleinen Teil der Patienten höher, ja, aber nach diesen Daten nicht handhabbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu eine Wortmeldung von Herrn Professor Einsele, dann würde ich Frau Weisel noch mal das Wort geben und anschließend Frau Pitura.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Eine Veränderung, die man ganz sicher unter den Anti-CD38-Antikörpern sieht, ist eine gewisse Lymphopenie; die hatten wir hier im Rahmen der Nebenwirkungen der Dreifachtherapie beschrieben. Aber ich bin da ganz bei Frau Weisel: Ich glaube, durch eine gute supportive Therapie lässt sich das weitgehend kontrollieren, und man darf, glaube ich, nicht außer Acht lassen, dass die Dauer der Therapie im experimentellen Arm 11,5 Monate und im Standardarm 6,6 Monate betrug. Das heißt, allein die Dauer unter Therapie war im experimentellen Arm deutlich länger, was mit einer Zunahme von Nebenwirkungen und damit auch infektiösen Komplikationen einhergeht. Unsere Erfahrung ist letztendlich, dass sich Kombinationen mit einem Anti-CD38-Antikörper eigentlich mit einer guten Supportivtherapie sehr effektiv und auch sehr sicher für den Patienten gestalten lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Einsele. – Jetzt Frau Professor Weisel dazu und danach Frau Kerßenboom vom pharmazeutischen Unternehmer, dann käme Frau Pitura dran. – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe nichts mehr hinzuzufügen. Ich glaube, das war noch die alte Meldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann Frau Kerßenboom.

Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag): Ich wollte kurz auf die unerwünschten Ereignisse zurückkommen, die zum Tod führen. Wir haben in dem Zuschnitt, den wir jetzt eingereicht haben, im D-Pd-Arm neun Ereignisse und im Pd-Arm zehn. Hier sehen wir absolut keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das ist sehr ausgeglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kerßenboom. – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Guten Tag! Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben mit Ihrer Stellungnahme die Ergebnisse zu einem neuen Datenschnitt, dem ASH-Datenschnitt, vorgelegt, der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorlag. Da schreiben Sie, dass es sich dabei um eine zusätzlich geplante Interimsanalyse handelt. War das präspezifiziert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Kerßenboom.

Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag): Der Datenschnitt war so nicht richtig präspezifiziert. Er stellt eine zusätzliche Interimsanalyse dar und wurde dazu geplant, dass auf dem ASH-Kongress in der nächsten Woche ein Update zur Studie APOLLO erfolgen kann. Das war circa ein Jahr nach der ersten Interimsanalyse. Das haben wir so bis jetzt auch für frühere Studien zu Daratumumab gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura okay, oder Nachfrage?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Noch mal zu dem Nebenwirkungsprofil: Es zeigte sich hier eine höhere Therapieabbruchrate. Könnte das eventuell auch mit den Infektionen zu tun haben, und hat sich da etwas geändert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu vom pU etwas sagen? – Frau Kerßenboom.

Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag): Auch in den Therapieabbrüchen, sei es zu allen Komponenten oder auch nur zu einer, sehen wir keinen Nachteil für die Daratumumab-Kombination. Wir haben hier, wenn wir vom Abbruch einer Komponente sprechen, 4:3 Ereignisse; da sehen wir keinen Unterschied. Auch wenn wir über den Abbruch aller Komponenten reden, haben wir im Pd-Arm drei Ereignisse und im D-Pd-Arm ein Ereignis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Mich würde noch die Sichtweise der Kliniker interessieren. Ist das ein Grund, die Therapie abzubrechen?

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

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich wollte das nur hinterfragen. Wir haben Zahlen aus der Publikation der Studie, im "Lancet Oncology". Da war die Abbruchrate 8,3:3,8 Prozent; also nicht ganz unauffällig, und dasselbe, was jetzt gesagt wurde, dass die Therapiemortalität sehr ausgeglichen sei, weiß ich auch nicht. Wenn fünf im Therapiearm und null im Kontrollarm sind, mag das statistisch vielleicht nicht signifikant sein, aber wir halten das numerisch schon für relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gebe ich jetzt das Wort zuerst Frau Kerßenboom, weil sie auf die nachgereichten Unterlagen Bezug nimmt, so habe ich das verstanden; da sind die Zahlen näher, auf die Frau Kerßenboom rekurriert hat, die können Sie nicht kennen, und danach Frau Professor Weisel und Herr Blindzellner. – Frau Kerßenboom, bitte. Vielleicht können Sie für die Kliniker erläutern, was Sie auf die Kritik der Nutzenbewertung nachgereicht haben.

Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag): Grundsätzlich müssen wir unterscheiden, dass wir im Rahmen der Nutzenbewertung von einem Zuschnitt der Studienpopulation der Studie APOLLO sprechen, wenn wir unsere Daten vorstellen. Wir haben im Dossier den Zuschnitt gebracht, wo quasi Patienten mit zwei vorherigen Therapien dargestellt wurden, und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben wir die Daten so nachgereicht, dass es nur die Patienten sind, die zwei vorherige Therapien bekommen haben und refraktär auf die letzte Therapie waren. Das heißt, diese Daten sind sicherlich unterschiedlich zu denen der ITT-Population, die Sie aus der Publikation kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kerßenboom. – Jetzt Frau Professor Weisel, dann Herr Professor Wörmann und danach Frage Herr Blindzellner. – Frau Weisel, Herr Wörmann.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Frau Holtkamp, noch mal zu Ihrer Frage des Therapieabbruchs aufgrund einer Infektion: Das macht man im klinischen Alltag sicherlich eher selten, weil wir wissen, dass die Myelomerkrankung an sich und vor allen Dingen, wenn sie floride ist, im Rezidiv zu einer deutlichen intrinsischen Immunsuppression führt. Wir wissen im Grunde, dass der beste Schutz eines Myelompatienten vor Infektionen – das hat sich gerade in der Pandemie gezeigt – die kontrollierte Myelomerkrankung ist. Jede Infektion ist im Grunde ein wenig eine Mischung aus Erkrankung und Behandlung. Wenn man dann ein AE bewerten muss, kann man eine Beteiligung der Medikation nie ausschließen. Im Grunde lässt man eine infektiöse Komplikation abklingen und greift dann in aller Regel die Behandlung wieder auf. Es ist ganz selten, dass man unterbricht. Das könnte zum Beispiel beim Pomalidomid sein. Es gibt Pneumonitiden, toxischer Art, die bei Pomalidomid beschrieben sind. Wenn man retrospektiv dann eine Lungeninfektion als möglicherweise toxisch interpretiert, wäre das zum Beispiel ein Abbruchgrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe zwei Anmerkungen. Um noch mal deutlich zu machen, was Herr Spehn betont: Wir nehmen das schon sehr ernst mit den Infektionen unter Daratumumab. Wir haben gerade bei Patienten mit suffizienter Impfung eine Umfrage zu COVID-19 gemacht. Darunter sind 16 Patienten identifiziert worden, die nach mindestens zweimaliger Impfung dann eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, die Hälfte davon hat Anti-CD38-Antikörper bekommen. Zu sagen, ja, wir sehen auch diese Infektion bei multiplen Myelompatienten, es sind nicht ausschließlich die Daratumumab-Patienten, sondern insgesamt die intrinsischen, aber zum Beispiel ist auch die Dexamethason-bedingte Immunsuppression bei diesen Patienten kritisch. Die Botschaft, dass die Infektionen kritisch sind, nehmen wir genauso ernst, wie eben gesagt.

Natürlich schauen wir bei diesen Patienten, wenn es um die Frage der Therapieabbrüche von Frau Holtkamp geht, in welchem Status die Patienten sind. Wir haben mit dem Verlaufsparameter Eiweiß, also dem entsprechenden Immunglobulin, aber auch durch Minimal Residual Disease ein gutes Instrument, mit dem wir bei diesen Patienten schauen können, ob sie ansprechen. Das heißt, Patienten, die sehr gut ansprechen, werden wir möglichst lange auf dieser Therapie halten und es bei den Patienten anders handhaben, die nicht oder nicht mehr auf die Therapie ansprechen. Das heißt für uns: In diesem Punkt sind auch Parameter, die wir hier nicht thematisiert haben, nämlich Morbiditäts-assoziierte Parameter kritisch für die Frage, ob wir eine Therapie mit Nebenwirkungen fortsetzen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Weisel, Sie haben gerade genickt. Wollten Sie noch etwas ergänzen?

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich stimme zu, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich glaube, das passt gerade sehr gut zu dem, was Herr Wörmann gesagt hat. An einer Stelle im Bewertungsbericht der EMA wird zumindest der Nutzen der Daratumumab-Erhaltungstherapie bei denjenigen Patientinnen und Patienten kritisch hinterfragt, die MRD-responsiv sind oder eine komplette Remission erreichen. Das stellt die EMA etwas infrage, lässt allerdings angesichts der Studie offen, ob für diese Patientinnen und Patienten die Erhaltungstherapie mit Daratumumab tatsächlich notwendig ist, auch im Hinblick darauf, dass man möglicherweise bei Rezidiven noch mal mit Anti-CD38 behandeln könnte, was bei refraktärer Erkrankung regelmäßig nicht der Fall ist. Da würde mich interessieren, wie Sie damit in der Klinik umgehen. Wird das gemacht, wird das teilweise abgesetzt? Auch im Hinblick auf COVID-19 ist das vielleicht eine spannende Frage. Das würde mich interessieren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Die Therapiesteuerung ist ein ganz wichtiges Thema. Das Problem ist, dass wir im klinischen Alltag die MRD-Bestimmung noch nicht als Routinebestimmung etabliert haben, und wir wissen, dass die Dokumentation einer kompletten Remission lange nicht so gut ist. Wir konnten in eigenen Studien unserer Studiengruppe zeigen, dass Patienten in kompletter Remission besonders von der Fortführung der Erhaltungstherapie, in dem Fall mit Lenalidomid, profitiert haben. Solange wir noch keine Studien haben, die diesen Stoff randomisiert vergleichen, fällt das sicherlich schwer. In der Pandemie haben wir uns sehr viele Gedanken darüber gemacht, ob es Sinn macht, solche Patienten erst einmal zu pausieren. Wir haben bei Patienten in tiefer Remission sicherlich sehr pragmatisch zum Beispiel um die Impfung herum pausiert, um Impfresponses zu ermöglichen und haben versucht, nach bestem Wissen darauf einzugehen. Grundsätzlich gilt aber bis heute noch die Fortführung der Therapie. Aber wenn zum Beispiel ein Patient eine sehr kritische Komplikation erlitten hat, dann tut man sich mit einer langen Pausierung leichter, wenn man zum Beispiel eine MRD-Negativität hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ludwig, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Eigentlich keine Ergänzung, aber zwei Fragen an Frau Weisel oder Herrn Einsele. Sie haben das indirekt schon beantwortet, Frau Weisel. Die MRD-Bestimmung beim multiplen Myelom stelle ich mir als jemand, der mit MRD groß geworden ist, nicht so einfach vor, zumal die Krankheit nicht nur Leukämie ist, sondern sich in verschiedenen Körperkompartimenten abspielt. Aber ich glaube, die relative Bedeutung haben Sie schon sehr deutlich gesagt.

Die zweite Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Das ist die Frage, inwieweit dieser Endpunkt progressionsfreies Überleben mit Symptomen wirklich ein validierter Endpunkt ist. Vielleicht könnte der Vertreter oder die Vertreterin des IQWiG noch etwas dazu sagen. Wir haben bei unserer Bewertung große Zweifel, dass das ein sehr aussagekräftiger Endpunkt ist. Er wird in klinischen Studien auch so gut wie nie eingesetzt. Von daher vielleicht noch mal die Frage, sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch ans IQWiG, wie weit das tatsächlich ein valider Endpunkt ist, zumal die Ergebnisse, die wir haben, die wir bisher nicht diskutiert haben, letztlich nur eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zeigen. Beim Gesamtüberleben wissen wir es derzeit nicht, das wird sicherlich noch eine Weile brauchen. Das ist für die Quantifizierung des Zusatznutzens sehr relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – Zum ersten Teil habe ich zwei Wortmeldungen, zum einen von Herrn Professor Einsele, dann Frau Professor Weisel und zum zweiten Komplex Frau Nink. – Bitte schön, Herr Professor Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Vielen Dank. – Zunächst zu dem Beitrag von Herrn Professor Ludwig: Ich kann Ihnen nur beipflichten, die Diagnostik ohne eine entsprechende Bildgebung ist insuffizient; da muss grundsätzlich zusätzlich eine Bildgebung erfolgen, entweder über ein MRT oder teilweise über ein PET-CT, um auch das zu erfassen, was außerhalb des Knochenmarks an Krankheitsaktivität vorhanden ist.

Zum Zweiten zu den Fragen zur Anti-CD38-Antikörpertherapie und Infektionsgefährdung bzw. Impfstrategien: Da gibt es leider keine einheitlichen Daten. Es gibt eine sehr schöne Arbeit, die aus Holland kommt, wo man Patienten unter einer Anti-CD38-Antikörpertherapie untersucht hat, wo sich kein Einfluss auf den Impfschutz und den Erfolg einer Impfung gezeigt hat. Unsere eigenen Daten scheinen eher zu bestätigen, dass ein Anti-CD38-Antikörper möglicherweise doch einen Einfluss auf den Impferfolg haben könnte. Wir tendieren auch dazu, einen gewissen Abstand zu der Anti-CD38-Antikörperinfusion zu wählen, wenn wir einem Patienten zum Beispiel seine zweite oder dritte COVID-Vakzinierung geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Einsele. – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Man kann das zur MRD nur unterstreichen, aber ich glaube, dass die vollumfängliche MRD-Messung mit Knochenmarkanalyse und Bildgebung durchaus den Aufwand rechtfertigen kann, weil sie uns möglicherweise Evidenz gibt, zukünftig Patientenbehandlungspausen zu ermöglichen und damit die Dauertherapie zu hinterfragen, ohne Effektivität einzubüßen. Insofern ist eine Standardisierung der Methode oder der komplexen Methode sicherlich wünschenswert, auch wenn das aus vielerlei Gründen im Alltag noch nicht so umgesetzt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Jetzt habe ich Frau Nink vom IQWiG und dann Frau Schulat und Frau Kerßenboom von Janssen. – Bitte schön, Frau Nink.

Frau Nink: Ich wollte noch mal auf den Punkt symptombegleitete Progression als Endpunkt zurückkommen, weil im Eingangsstatement des pU ausgeführt wurde, dass unsere Kritikpunkte adressiert worden wären. Es ist aber nach wie vor so, dass es sich hierbei um einen Post-hoc operationalisierten Endpunkt handelt. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, so einen Endpunkt zu operationalisieren, und das lässt sich auch Post-hoc nicht mehr machen, weil die Daten dafür nicht da sind und man auch nicht einfach aus einer Mischung von

Einzelsymptomen, Items des EORTC dann über einen zeitlichen Zusammenhang so etwas wie symptomatischen Progress operationalisieren kann; das funktioniert einfach nicht, ohne jetzt in die einzelnen Punkte hineinzugehen. Es ist so Post-hoc nicht möglich, da einen validen Endpunkt zu operationalisieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich nehme an, Frau Schulat und Frau Kerßenboom auch dazu, weil Herr Ludwig dazu jetzt eine Anmerkung machen wollte. Aber dann nehmen wir zunächst Frau Schulat und Frau Kerßenboom von Janssen. – Bitte schön, Frau Schulat.

Frau Schulat (Janssen-Cilag): Weil Frau Nink mich gerade angesprochen hat, gerne einleitend ein Wort zur Post-hoc-Operationalisierung des Endpunktes: Wir sehen da natürlich Limitationen, die sich aus der Post-hoc-Definition des Endpunktes ergeben. Ich möchte aber gerne festhalten, dass das primär die Operationalisierung und Methodik des Endpunktes jedoch lediglich die grundlegende Patientenrelevanz des Endpunktes und begleitete Progression an sich betrifft. Wenn wir über Progression sprechen, dann gibt es zunächst einmal drei Dinge. Zunächst wächst der Tumor; das ist die fortschreitende Erkrankung an sich, die allem zugrunde liegt. Daraus resultieren zwei Messgrößen: Das sind einmal die spürbare Symptomatik und auf der anderen Seite die objektive Bildgebung sowie die Laborparameter. Für die objektive Bildgebung und die Laborparameter haben wir die IMWG-Kriterien. Das ist der Endpunkt, den wir als PFS kennen.

Sie haben in Ihrer Ausführung, Frau Nink, auch das Zeitfenster angesprochen. Wir brauchen dieses Zeitfenster, um anhand der beiden messbaren Parameter, also Symptomatik und messbare IMWG-Kriterien, zugrundeliegende das patientenrelevante Tumorwachstum – wir nennen es patientenrelevantes Progressionsgeschehen – zu identifizieren. Das Zeitfenster ist wichtig, um die beiden Folgen des Tumorwachstums gemeinsam zuzuordnen. Auf Ihre Kritik in der Nutzenbewertung sind wir dahin gehend eingegangen, dass wir sowohl in unserer Stellungnahme dargelegt haben, warum das gewählte Zeitfenster von 30 Tagen sinnvoll ist und warum auch die Auswahl der patientenrelevanten Symptome systematisch und nachvollziehbar erfolgt ist. Sie sprechen jetzt von einer Mischung von Symptomen, die mittels verschiedener Instrumente erhoben wurden; das ist richtig. Allerdings haben wir da unter Einbeziehung von Sekundärliteratur und Einbeziehung medizinischer Experten lediglich patientenrelevante Symptome ausgewählt, die aus unserer Sicht hier das patientenrelevante Progressionsgeschehen qualifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schulat. – Frau Kerßenboom, ergänzend, dann Herr Ludwig.

Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag): Ich wollte auf den Punkt von Herrn Ludwig eingehen. Wir haben nach dem Dossier und nach der Nutzenbewertung wirklich umfassende Daten nachgereicht. Hier sehen wir zwar, dass das Gesamtüberleben nicht immer abschließend interpretierbar ist, aber wir sehen deutliche, und zwar statistisch signifikante Vorteile in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, und das in der Symptomatik und auch in der Lebensqualität. Das ist insbesondere der Grund, wieso wir der Meinung sind, dass der Zusatznutzen zum jetzigen Zeitpunkt quantifizierbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kerßenboom. – Herr Professor Ludwig. – Man hört nichts, Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): So, jetzt sind es drei Punkte geworden. Zunächst vielleicht zu dem Beitrag des pharmazeutischen Unternehmers: Ich finde es wirklich extrem schwierig, wenn wir uns sehr viel Zeit nehmen, die Unterlagen anzuschauen, dass wir dann bei der Anhörung mit Daten konfrontiert werden, die wir nicht kennen. Wir müssen uns auf das beziehen, was uns zum Zeitpunkt unserer Stellungnahme vorliegt. Dort hatten wir einen Endpunkt, den Frau Nink mehr oder weniger sehr schön charakterisiert hat, der noch weniger aussagt als das progressionsfreie Überleben, und wir haben keine eindeutigere

Lebenszeitverlängerung. Vor diesem Hintergrund müssen wir, und das wurde bisher nicht angesprochen, eine Kosten-Nutzen-Analyse einfügen. Wir reden über Wirkstoffe Pomalidomid, monoklonaler Antikörper, die Tagestherapiekosten zwischen 200 und 300 Euro haben. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, müssen wir verlangen, dass klinische Studienergebnisse vorliegen, die zumindest ganz überzeugend einen Vorteil im progressionsfreien Überleben und in der Lebensqualität zeigen – das ist nach den vorliegenden Daten, auch der publizierten Studie, für mich nicht ersichtlich –, oder aber die eine Verlängerung des Gesamtüberleben zeigen. Das ist in der Studie gar nicht gezeigt worden. – Das war der eine Punkt.

Der zweite Punkt: Ich fand es sehr wichtig, was Herr Professor Einsele gesagt hat: Wir wissen heute aus der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie, dass die Gabe eines monoklonalen Antikörpers gegen eine vollkommen andere Zielstruktur als der hier eingesetzte Antikörper der entscheidendste Faktor ist, was die Immunsuppression angeht. Rituximab ist bei allen Analysen zur Problematik Abwehrschwäche bei Patienten mit der CLL der eindeutig entscheidende Parameter. Ich glaube auch, dass ein Antikörper, der eine Lymphopenie macht – Herr Einsele, da wissen Sie mehr als ich, ich bin mit Daratumumab nicht so vertraut –, mit Sicherheit auch irgendwo eine problematische Immunsuppression machen wird. Vielleicht sehen wir das im Augenblick noch nicht so sehr, aber wir werden es, glaube ich, in Zukunft sehen. Das sind meine beiden Punkte: zum einen daran zu erinnern, dass es sich hier um eine sehr teure Therapie handelt, wo wir dann auch wirklich überzeugende Daten hinsichtlich der Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens brauchen, und gleichzeitig in der jetzigen Situation mit Sicherheit, obwohl wir nicht wie bei Rituximab einen immunsuppressiven Antikörper einsetzen, der dann zeigen muss, dass er den Einsatz in der jetzigen Phase rechtfertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt Frau Nink dazu und Frau Kerßenboom. – Bitte schön, Frau Nink.

Frau Nink: Ich wollte noch zwei Punkte zu dieser symptombegleitenden Progression sagen. Das eine ist: Sie haben gesagt, Sie haben die Punkte adressiert, aber die Punkte lassen sich einfach nicht auflösen, weil das in der Studie nicht so angelegt war. Das andere ist, dass Symptomatik und Lebensqualität – Herr Ludwig hat es angesprochen – in der Studie erhoben wurden. Da haben wir keine überzeugenden Ergebnisse gesehen, was diese patientenberichteten Endpunkte betrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Kerßenboom.

Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag): Noch einmal zu den Nachreichungen, die wir vorgenommen haben: Das waren wirklich sehr umfassende Nachreichungen, und das haben wir nur gemacht, da wir fünf Tage vor Einreichung des Dossiers einen Brief erhalten haben und die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst wurde. Deshalb haben wir im Rahmen der Stellungnahme noch einmal umfassend alle Daten in einem neuen Zuschnitt nachgereicht. In den Daten zur Stellungnahme sind auch Analysen zu patientenberichteten Endpunkten enthalten, die wirklich deutliche Vorteile in der Morbidität und in der Lebensqualität zeigen. Das heißt, wir haben zum jetzigen Zeitpunkt in den Skalen der Dyspnoe, der Fatigue und auch in den Lebensqualitätsskalen, Rollenfunktion, emotionale Funktion und der Zukunftsperspektive patientenrelevante Vorteile für die Daratumumab-Kombination.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kerßenboom. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Dazu wollte ich etwas nachfragen. Sie haben mit der Stellungnahme auch Daten für eine andere Population nachgereicht. Wir haben mit der Bewertung im Prinzip für die patientenberichteten Endpunkte adäquate Operationalisierungen mit der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung gehabt. Sie haben für die neuen Daten eine andere Operationalisierung herangezogen, die von der in der Dossierbewertung abweicht. Meine Nachfrage an den pU wäre, warum Sie das gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Frau Kerßenboom.

Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag): Wir haben mit den umfassenden Datennachreichungen auch die zusätzlichen Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten eingereicht, insbesondere unter der Relevanz, die diese Analysen zuletzt im Myelom bekommen haben. Wir haben aber auch die patientenberichteten Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung oder Verbesserung eingereicht. Das heißt, wir haben hier ein identisches Bild zur Dossiereinreichung mit den zusätzlichen Analysen zur dauerhaften Verschlechterung eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kerßenboom. – Herr Spehn, AkdÄ.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich habe auch noch eine Frage an Frau Kerßenboom. Sie haben gesagt, dass jetzt die therapiebedingte Mortalität sehr ausgeglichen sei. Am Anfang war es in Ihrer Publikation in "Lancet Oncology" 5:0. Hat sich an diesem Verhältnis 5:0 durch die erneute Datenanalyse etwas geändert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kerßenboom.

Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag): Das müsste ich prüfen, weil mir gerade nur die Daten des Zuschnittes vorliegen. Das prüfe ich aber gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen zwischendrin? – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich hätte noch zwei Fragen, die ich vielleicht schon mal stellen kann. Das Verhältnis der Vortherapie – autologe Stammzelltransplantation war nicht ganz ausgeglichen. Könnte das auch Konsequenzen im Hinblick auf die höhere Infektionsrate gehabt haben?

Die andere Frage ist: Gibt es irgendwelche neueren Erkenntnisse oder Daten zur Daratumumab-Retherapie, weil es inzwischen schon viel in der Erstlinie eingesetzt wird. Ich weiß, der ASH steht kurz bevor, aber vielleicht können Sie sagen, wie es im Moment gehandhabt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Holtkamp. – Herr Professor Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Vielen Dank für die Frage. – Es ist völlig richtig, im experimentellen Arm war der Anteil der Patienten, die vorher eine autologe Stammzelltransplantation bekommen haben, etwas höher. Das kann schon einen Einfluss auf die hämatopoetische Reserve der Patienten haben und könnte zumindest partiell die etwas höhere Infektionsrate im experimentellen Arm begründen.

Zur zweiten Frage zur Daratumumab-Vorbehandlung: Das ist völlig richtig. Inzwischen haben wir eine Reihe von Regimen, bei denen ein Anti-CD38-Antikörper bereits in der Erstlinientherapie eingesetzt wird. Dort haben wir noch nicht sehr viele Daten, die wirklich belegen, dass in der zweiten Linie wieder der entsprechende Antikörper erfolgreich sein könnte. Man kann postulieren von den Lymphomen, ob man die Daten eher hat, dass dort eine Wiedertherapie mit einem entsprechenden Antikörper erfolgreich ist. Aber diese Daten sind noch nicht in ausreichendem Maße vorhanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Frau Professor Weisel und dann Herr Drießen von Janssen. – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Frau Holtkamp, ich wollte noch kurz auf den zweiten Punkt eingehen. In der Tat gibt es sehr wenige Daten, aber Herr Blindzellner hat vorhin angesprochen, dass wir zum Beispiel in der Erstbehandlung auch Situationen haben, wo Patienten, wenn sie in der Induktionstherapie Daratumumab hatten und das dann lange nicht mehr verwendet wurde, man sicherlich eine Retherapie, also wenn Patienten wie in der CASSIOPEIA-Studie ohne die dortige Erhaltung, sondern mit unserer Standard Lenalidomid-Erhaltung zum Beispiel behandelt werden, dass man durchaus noch mal erwägen würde, CD38 einzusetzen, weil die Patienten nicht refraktär sind und weil wir wissen, dass das wieder exprimiert wird. Es fehlen sehr viele Daten, die wir sicherlich noch generieren werden. Im

Moment kann man aber sagen, dass die Anti-CD38-Antikörpertherapie so ein wichtiges Armamentarium in der Myelomtherapie ist, dass man zumindest, wenn ein gewisser zeitlicher Abstand oder Linienabstand da war, durchaus in der klonal-heterogenen Erkrankung eine Retherapie erwägen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Drießen von Janssen.

Herr Dr. Drießen (Janssen-Cilag): Es ist eine sehr relevante Fragestellung, ob Daratumumab sozusagen nach Daratumumab gegeben werden kann, und wie berichtet, gibt es derzeit keine belastbare oder aussagekräftige Evidenz. Neuerdings gibt es Kasuistiken, die positiv aussehen. Aber es fehlen die klinischen Studien und die sind derzeit auch in unserem Studienplan vorhanden. Es gibt die Lynx-Studie, die das analysiert, und es gibt auch zwei Studien aus Deutschland von den Studiengruppen, einmal der GMMG und DSMM, das ist einmal von Herrn Professor Scheid die DADA-Studie, die das in der ersten zur zweiten Linie analysiert, und einmal die Dara-H-Verumm-Studie von Frau Professor Engelhardt. Also, derzeit befindet sich das Retreatment eines CD38-Antikörpers in der klinischen Erforschung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Drießen. – Jetzt springen wir noch einmal zurück. Wir hatten die Frage von Herrn Spehn hinsichtlich der Mortalität noch offen. Da sollte nachgeschaut werden.

Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag): Ich würde das übernehmen. – Für die Daten zu der ITT-Population können wir keine neuen Erkenntnisse vorlegen. Die Daten haben wir nicht. Wir haben hier nur den Zuschnitt vorliegen, und dementsprechend sind die Punkte, die Sie genannt haben, immer noch so, wie sie aus der Publikation gezogen werden können. Neuere Daten haben wir nicht. Dazu können wir nichts sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich mal: Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Last call. Keiner. – Dann, Herr Sindern, wenn Sie möchten, eine kurze Zusammenfassung der aus Ihrer Sicht interessanten Punkte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich glaube, wir hatten viele Punkte, hatten zur Sicherheit und Verträglichkeit einige Diskussionen. Ich glaube, es gibt Nebenwirkungen, die ernst genommen werden, aber ich glaube, es ist auch deutlich geworden, dass die handelbar sind im klinischen Alltag. Wichtig ist, festzuhalten, dass wir in der Studie schon einen Zusatznutzen haben. Wir haben über die Auswertung zur Morbidität gesprochen. Wir haben signifikante Vorteile in den Symptomen. Ich möchte Fatigue und Dyspnoe noch mal erwähnen, aber auch in den Skalen der emotionalen Funktion, Rollenfunktion und Zukunftsperspektive. In den Analysen – wir hatten auf die von uns durchgeführte konservative Analyse hingewiesen – zeigen sich Hazard Ratios zwischen 0,35 und 0,65. Ich möchte noch etwas zu dem letzten Punkt, zu den Daten zum Überleben sagen. Wir haben in unserem Zuschnitt die aktuellen Daten gezeigt. Wir sehen im medianen Überleben Unterschiede eher zum Vorteil der Kombination, auch wenn die finale statistische Analyse noch aussteht. Wie gesagt, die erwarten wir innerhalb des nächsten halben Jahres. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese kurze Zusammenfassung, herzlichen Dank auch an alle, die sich an dieser Anhörung als Fragesteller oder Antwortgeber beteiligt haben. Wir werden das zu werten und zu gewichten haben. Damit können wir diese Anhörung beenden und machen in drei Minuten weiter, auch wieder mit Janssen-Cilag und Daratumumab, jetzt systemische Leichtketten-Amyloidose. Für diejenigen, die weiterhin teilnehmen, bitte in drei Minuten wieder eingeloggt sein, und für die anderen einen schönen Resttag. Bis dann.

Schluss der Anhörung: 15:28 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

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-252-z Daratumumab

Stand: August 2021

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

Daratumumab

[Multiples Myelom; in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason]

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	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016 Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016 Pomalidomid – Beschluss vom 5. Dezember 2019 Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016 Elotuzumab – Beschluss vom 2. April 2020 Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017 Carfilzomib – Beschluss vom 15. Februar 2018 Carfilzomib – Beschluss vom 15. Juli 2021 Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018 Belantamab Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
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 bewertendes Arzne	eimittel:
Daratumumab L01XC24 Darzalex	Anwendungsgebiet laut Zulassung Darzalex ist indiziert: in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx®	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.
Carmustin L01AD01 Carmubris®	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison
Vincristin L01CA02	Vincristin-Teva 1mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:

	II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Vincristinsulfat-Teva®	- multiplem Myelom
Weitere antineoplasti	sche Arzneimittel
Belantamab Mafodotin L01XC39 Blenrep®	Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Bortezomib L01XX32 Velcade®	Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Carfilzomib L01XX45 Kyprolis [®]	Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)
Daratumumab L01XC24 Darzalex [®]	 Daratumumab 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. 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
Elotuzumab L01XC23 Empliciti®	Emplicit ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1) Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Isatuximab L01XC38 Sarclisa®	 in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasominhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. In Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben
Ixazomib L01XX50	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.

	II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Ninlaro®	
Lenalidomid L04AX04 Revlimid®	Revlimid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
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.
Pomalidomid L04AX06 Imnovid®	 Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten 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.
Selinexor L01XX66 Nexpovio®	 Inoffizielle deutsche Übersetzung Selinexor ist indiziert in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens vier vorhergehende Therapien erhalten haben und dessen Erkrankung refraktär gegenüber mindestens zwei Proteasominhibitoren, gegenüber mindestens zwei Immunmodulatoren und gegenüber einem antiCD38-Antikörper ist, und die unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	 Hämatologie / Onkologie: Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom Palliativtherapie maligner Erkrankungen
Prednison H02AB07 Decortin®	Hämatologie / Onkologie: - Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom

	II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
	Palliativtherapie maligner Erkrankungen
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	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.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-252-z

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 27. Juli 2021



Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	
2 Systematische Recherche	
3 Ergebnisse	
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	
3.2 Cochrane Reviews	12
3.3 Systematische Reviews	16
3.4 Leitlinien	51
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	60
Referenzen	62
Anhang	65



Abkürzungsverzeichnis

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

ECRI Guidelines Trust

G-BA Gemeinsamer BundesausschussGIN Guidelines International Network

GoR Grade of Recommendations

HR Hazard Ratio

IMiDs immunomodulatory drugs

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KI Konfidenzintervall
LoE Level of Evidence
LOT Line of therapy

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NMA Network metaanalysis

OR Odds Ratio

OS Gesamtüberleben RR Relatives Risiko

PI proteasome inhibitor

RRMM relapsed or refractory multiple myeloma

SAE serious adverse events

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TRIP TRIP Database

WHO World Health Organization



1 Indikation

Behandlung des Multipen Myeloms nach mind. 1 Vortherapie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiples Myelom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 09.06.2020 durchgeführt, die Folgerecherchen am 05.01.2021 und 11.03.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 750 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 19 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

•



3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2021 [4].

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 – Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) vom 04. März 2021

Anwendungsgebiet (lt. Zulassung vom 25.August 2020)

Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Belantamab-Mafodotin 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 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

G-BA, 2020 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. April 2020 – Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2019)

Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- · Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder



- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elotuzumab gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 / 5. September 2019 / 05. November 2020 – Ixazomib

Anwendungsgebiet

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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens:

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.

Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar

G-BA, 2019 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Dezember 2019 – Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom)

Anwendungsgebiet

Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, 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 oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason



Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:

• Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 – Daratumumab

(erneute Nutzenbewertung, Überschreitung 50 Mio € Grenze, Erstbewertung neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom nach mind. 1 Vortherapie)

gültig bis: Die zu der Patientengruppe 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

Indikation

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.

Vergleichstherapie

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.

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
- 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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Zu a)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zu b)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

.G-BA, 2018 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 – Carfilzomib

Indikation

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

Vergleichstherapie

a) Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid 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
- b) Carfilzomib in Kombination mit 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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Zu a)

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zu b)

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2016 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Dezember 2016 – Elotuzumab

Anwendungsgebiet

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)

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2016 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 – Panobinostat.

Indikation

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.



Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar

G-BA, 2016 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 – Pomalidomid.

Indikation

Pomalidomid (IMNOVID®) ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten 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.

Vergleichstherapie

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.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,

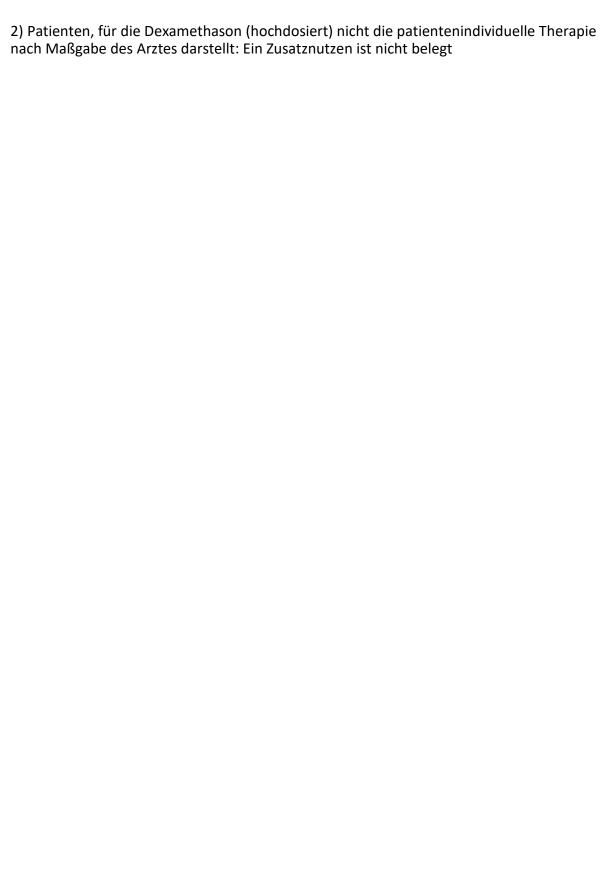
- eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes:

1) Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.







3.2 Cochrane Reviews

Scott K et al., 2016 [16].

Bortezomib for the treatment of multiple myeloma

Fragestellung

We assessed the effects of bortezomib treatment in comparison to other therapies, different doses, treatment administration and schedules of bortezomib, on overall survival (OS), progression free survival (PFS), response rate (RR), health-related quality of life (HRQoL), adverse events (AE) and treatment-related death (TRD).

Methodik

Population:

Patients with any diagnosis of multiple myeloma who were either newly diagnosed (had
received no prior therapy) or <u>patients with relapsed disease</u>. We also included patients
who were considered to be either transplant eligible or ineligible. Patient eligibility for
stem cell transplant is determined primarily by age, as well as performance status,
frailty, and presence of comorbidities. We did not define transplant eligibility for this
review and therefore selected studies that included all types of patients.

<u>Intervention/Komparator:</u>

We included RCTs that investigated the following comparisons.

- Bortezomib versus no bortezomib with the same background therapy in each arm
- Bortezomib versus no bortezomib with different background therapy in each arm or compared to other agent(s)
- Bortezomib dose comparisons and comparisons of different treatment administrations and schedules

Endpunkte:

• OS, PFS, ORR, PRR, TTP, CRR, AE, HRQoL

Recherche/Suchzeitraum:

 MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and EMBASE (till 27 January 2016)

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 relevant RCTs involving 5626 patients; 12 trials included in the meta-analyses.
 - 5 trials in patients with relapsed/refractory myeloma (APEX Study; CREST Study; MMVAR/IFM 2005-04 Study; MMY-3021 Study; NMSG 17/07 Study).

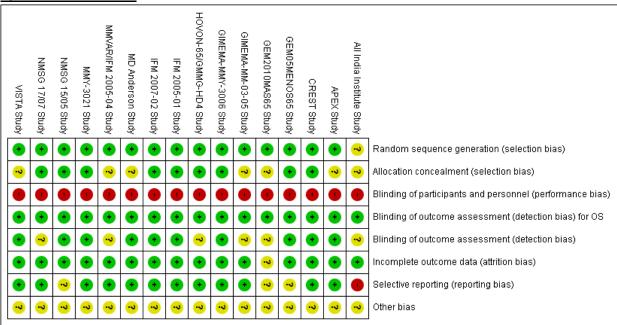
<u>Studiencharakteristika:</u> Hier Studien zu relapsed/refractory myeloma

APEX Study (IV bortezomib vs Oral dexamethasone)



- MMVAR/IFM 2005-04 Study (IV bortezomib vs Oral thalidomide and oral dexamethasone)
- NMSG 17/07 Study (IV Bortezomib + oral Dexamethasone vs oral Thalidomide + oral Dexamethasone)
- CREST Study (Bortezomib 1.0 mg/m² IV vs Bortezomib 1.3 mg/m² IV)
- MMY-3021 Study (Bortezomib 1.3 mg/m² by SC vs Bortezomib 1.3 mg/m² by IV)

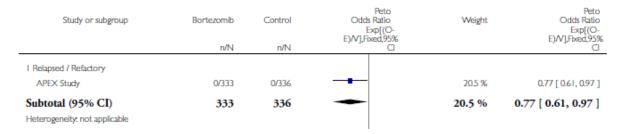
Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

nur Darstellung der Ergebnisse für relapsed/refractory myeloma

OS (1 trial):





PFS (3 trials):

Study or subgroup	Bortezomib	Control	Peto Odds Ratio Exp[(O- E)/V],Fixed,95%	Weight	Peto Odds Ratio Exp[(O- E)/V],Fixed,95%
	n/N	n/N	Cl Cl		Cl Cl
I Relapsed / Refactory					
APEX Study (1)	147/333	196/336	*	13.8 %	0.55 [0.44, 0.68]
MMVAR/IFM 2005-04 Study (2)	0/135	0/134	-	7.3 %	0.61 [0.45, 0.82]
NMSG 17/07 Study	0/0	0/0			Not estimable
Subtotal (95% CI)	468	470	•	21.1 %	0.57 [0.48, 0.68]
Heterogeneity: Chi ² = 0.31, df = 1 (P =	= 0.58); I ² =0.0%				

Complete response rate (3 trials):

Study or subgroup	Bortezomib	Control	Odds Ratio	Weight	Odds Ratio
	n/N	n/N	M-H,Fixed,95% CI		M-H,Fixed,95% CI
I Relapsed / Refactory					
APEX Study	20/315	2/312		0.8 %	10.51 [2.43, 45.35]
MMVAR/IFM 2005-04 Study	31/123	16/117	-	5.5 %	2.13 [1.09, 4.14]
NMSG 17/07 Study (1)	23/64	9/67	-	2.5 %	3.62 [1.52, 8.61]
Subtotal (95% CI)	502	496	•	8.8 %	3.35 [2.06, 5.43]
Total events: 74 (Bortezomib), 27 (Con	trol)				
Heterogeneity: Chi ² = 4.16, df = 2 (P =	= 0.12); I ² =52%				
T . C . T . T . 400 (D . O.)	oout t		I		

Health-related quality of life (2 trials on RRMM)

- data from the APEX Study (bortezomib versus no bortezomib with different background therapy or versus other agent(s)) indicated that patients treated with bortezomib had significantly better mean Global Health Status when compared to patients receiving dexamethasone. Patients treated with bortezomib also had significantly better physical health, role, cognitive, and emotional functioning scores, lower dyspnoea and sleep symptom scores. Better NTX questionnaire scores were observed on the bortezomib arm when compared to the dexamethasone arm, despite a significantly greater incidence of greater than or equal to grade three peripheral neuropathy in those who received bortezomib. This observation could be due to the range of measures assessed by the NTX scale that are not related to peripheral neuropathy.
- In the NMSG 17/07 Study of bortezomib and dexamethasone versus thalidomide and dexamethasone in melphalan-refractory patients (bortezomib versus no bortezomib with different background therapy or versus other agent(s)), no difference was seen for any of the quality of life domains measured, with the exception of fatigue which was observed to be worse in the bortezomib arm (P = 0.04). A significantly higher score for sleep disturbance was observed in the bortezomib arm at 12 weeks of treatment (P < 0.01).

AE (alle Patienten; keine Subgruppenanalysen für RRMM verfügbar)

- Patients treated with bortezomib have increased risk of thrombocytopenia, neutropenia, gastro-intestinal toxicities, peripheral neuropathy, infection and fatigue with the quality of evidence highly variable.
- There is high-quality evidence for increased risk of cardiac disorders from analysing trials
 of bortezomib versus no bortezomib with different background therapy in each arm or
 versus other agents.



• The risk of treatment-related death in either comparison group analysed is uncertain due to the low quality of the evidence.

Fazit der Autoren (bezogen auf alle untersuchten Patientenpopulationen)

Patients receiving bortezomib had better response rates, longer time without progression and appeared to live longer compared to those not receiving bortezomib, however patients receiving bortezomib experienced more side effects. Other proteasome inhibitor drugs have also been developed, therefore further research should focus on whether these newer drugs provide additional benefits and fewer side effects than bortezomib. More studies on health-related quality of life are also needed.



3.3 Systematische Reviews

Arcuri LJ et al. 2021 [1].

Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network-meta-analysis.

Fragestellung

Due to the abundance of new treatment options for MM and the fact that direct comparisons are unlikely (at least in the short term), we conducted a network meta-analysis to review the available evidence of novel treatments for relapsed/refractory MM, in the setting of new drugs, and to identify combinations that could fare better than others.

Methodik

Population:

Patients with relapsed/refractory MM

Intervention:

- Vorinostat
- Panabinostat
- Pomalidomide
- Pegylated doxorubicin
- Cyclophosphamide
- Elotuzumab
- Pembrolizumab
- ASCT
- Venetoclax
- Carfilzomib
- Ixazomib
- Daratumumab
- Isatuximab
- Selinexor

Komparator:

- lenalidomide
- bortezomib

Endpunkte:

- PFS
- OS
- number of SAE (if not available: grades III/IV AE)

Recherche/Suchzeitraum:

• Januar 2007 bis Dezember 2020



Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane RoB

NMA-spezifische Angaben

- A network meta-analysis with fixed effect, or random effects if I2 was higher than 40%, was carried out and presented as table and forest plots.
- We performed a sensitivity analysis categorizing the control arms into two groups: immunomodulatory-based (lenalidomide and pomalidomide) or bortezomib-based, and we were able to show that both treatments are equivalent, supporting our decision to group these categories into a single one [...] making the path for indirect comparisons shorter, which increases the power to detect differences.
- Nachträgliche Erweiterung der Kontrollintervention um pomalidomide und carfilzomib.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- After discussion, two studies with pomalidomide and one with carfilzomib in the control arm were also included.
- In brief, all but three had lenalidomide (6) or bortezomib (8) in the control arm with or without dexamethasone; one had carfilzomib and two had pomalidomide in the control arm.
- Intervention arms included vorinostat (1), panobinostat (1), pomalidomide (1), pegylated doxorubicin (1), cyclophosphamide (1), elotuzumab (1), pembrolizumab (1), autologous stem cell transplantation (ASCT, 1), venetoclax (1), carfilzomib (2), ixazomib (2), daratumumab (3), isatuximab (1), and selinexor (1).
- <u>Intervention arms were combinations of three drugs</u> except for two, which were a combination of carfilzomib and dexamethasone, and bortezomib and vorinostat without dexamethasone.

Charakteristika der Population:

• In total, 4609 patients were included in the intervention arms, and 4357 in the control arms.



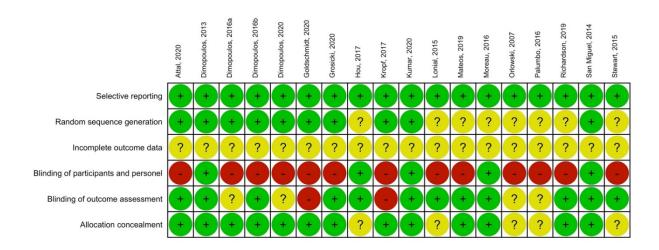
8
-
3
36
8
3
9
-
Q
-6
-
0
23
큓
-
ğ
윩
智
Æ
O
_
¢,
常
70

able Characteristics of the included studies	discussion statios									
Nотие	Author	Intervention	Control	ž	N _o	Median follow-up (months)	PFSi (months)	PFSc (months)	Age	Previous thempy
VANTAGE 088	Dimopoulos, 2013	Bortezomib and vorinostat	Borlezomib	317	320	14,2	7,63	6,83	29-86	1-3
POLLUX	Dimopoulos, 2016a	Daratumumah, lenali domide, and	Lonalidomide and dexamethasone	286	283	13,5	NR	18,4	34-89	+
ENDEAVOR	Dimopoulos, 2016b	Carifzomb and dexamehasone	Bortezomb and dexamethasone	46	465	11,9	18,7	9,4	¥	±
TOURMALINE-MM1-China How, 2017	How, 2017	kazomib, lenalidomide, and	Lenalidomide and dexamethasone	57	28	20,5	6,7	4	¥	1-3
NCT00813150	Kropf 2017	dexamethasone Cyclophosphamide, bortezomib, and devamenhasone	Bortezomib and dexamethasone	46	74	24	12,6	6,6	ž	±
ELOQUENT-2	Lonial, 2015	Elotuzumah, lenalidomide, and	Lenalidomide and dexamethasone	321	325	24,5	19,4	14,9	37-91	1-3
KEYNOTE-183	Matoos, 2019	dexamethasone Pembrolizumab, pomalidomide, and	Pomalidomide and dexamethasone	125	124	8,1	9,6	8,4	×	*
TOUR MALINE-MMI	Мотеац, 2016	dexamethasone kazomib, lenalidomide, and	Lenalidomide and dexamethasone	360	362	14,7	20,6	14,7	30-91	1-3
DOXIL-MMY-3001	Odowski, 2007	dexamethasone Pegylated liposomal doxorubicin	Bortezomib	324	322	7,2	6	5.9	×	±
CASTOR	Palumbo, 2016	Derahimumah, bortezomih, and	Bortezomib and dexamethasone	251	247	7,4	NR	7,2	30-88	±
OPTIMISMM	Richardson, 2019	dexamefhasone Ponalidomide, bortezomib, and	Bortezornib and dexamethasone	281	278	15,9	11,2	7,1	Ä	5
PANORAMA1	San Miguel, 2014	dexamenasone Panchinostat, bortezomib, and	Bortezomib and dexamethasone	387	381	9	11,99	80'8	¥	13
ASPIRE	Slewart, 2015	dexametrasone Cartizonib, lenalidomide, and	Lenalidomide and dexamethasone	396	396	31,9	26,3	17,6		13
BELINI	Kumar, 2020	dexamethasone Venetoclax, bortezomib, and	Bortezomib and dexamethasone	194	6	18.7	22.4	11.5	¥	1.3
GMMG ReLApsE	Goldschmidt, 2020	ASCT, lenalidomide, and	Lenalidomide and dexamethasone	139	138	36.8	20.7	18.8	¥	1.3
BOSTON	Grosicki, 2020	Selinexor, bortezomib, and	Bortezomib and dexamethasone	195	207	14.9	13.93	9.46	¥	13
CANDOR	Dimopoulos, 2020	Darahmumah, carfilzomib,	Carfilzomib and dexamethasone	312	154	17	NR	15.8	×	1.3
ICARIA-MM	Attal, 2020	Satuximath, pomalidomide, and dexamethasone	Pomalidomide and dexamethasone	154	153	11.6	11.5	6.5	¥	13

* At least 12 months after the first high-dose chemotherapy; Ni and Nc. number of patients in investigational and control arms; PFSi and PFSc: median progression-free survival in investigational and controls arms; NA: not available; NR: not reached



Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- PFS
 - o Forest plots for PFS [...] suggest that triplet regimens containing daratumumab achieve better progression-free survival.
 - o Pembrolizumab was an outlier, and PFS was actually worse with pembrolizumab.
 - Heterogeneity (I²) = 64%

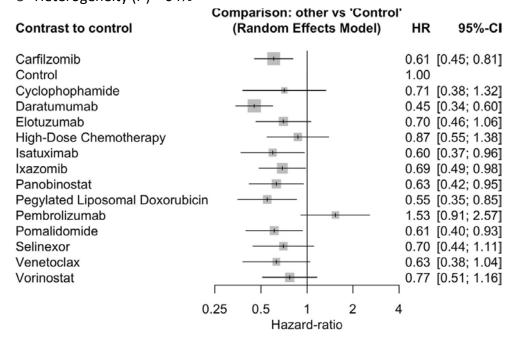




Table 2 Hazard ratios for PFS

Carfibounh .														
0.61 [0.45;	Control													
0.85 [0.43;		ò												
1.69]	2.21 [1.68;	1.57 [0.79;	Dura											
200]		3.11]	0.66 10 10.	The second second										
1.43]		2.14]	1.06]	opinion of										
0.70 [0.40;		0.82 [0.38;	0.52 10.30;	0.80 [0.43;	High-dose									į
1.02 [0.58;		1.19 [0.54;	0.76 [0.44;	1.17 [0.63;	anomo 1.46 [0.75;	Isatucimab								
1.77]		2.61]	132]	2.20]	2.83]	000000								
138]		2.11]	1.02]	1.74]	225	0.50 [0.45; 1.56]	CARCORDE							
0.96 [0.58;		1.13 [0.54;	0.72 [0.44;	1.11 [0.62;	1.38 [0.75;	0.95 [0.51;	1.09 [0.64;	Pano						
1.58]		2.37]	1.17]	1.98]	2.56	1.77]	1.87]							
1.10 [0.65;		129 [0.60;	0.82 [0.49;	127[0.70;	1.58 [0.84]	1.08 [0.57;	1.25 [0.71;	1.15 [0.63;	Pegylated					
1.87]		2.77]	[65]	2.33]	3.00]	2.08]	220]	2.09]	Imposomal					
0.40 10.22:		0.46 ID 21:	0.30 10.16	0.46 10.24:	0.57 10.28	0.39 (0.19)	0.45 (0.24)	0.41 [0.21:	0.36 [0.18:	Pembro				
0.72	1.10]	1.04]	0.53	0.89	1.14]	0.79	0.84]	0.80	0.71					
0.99 [0.59;		1.16 [0.55;	0.74 [0.45;	1.15[0.64;	1.43 [0.76;	0.98 [0.52;	1.13 [0.65;	65	0.90 [0.49;	2.51 [1.28;	Poma			
1.66		2.48]	123]	2.07]	2.67]	1.85]	1.96]		1.66]	4.91]				
0.86 [0.50;		1.01 [0.47;	0.65 [0.38;	1.00[0.54;	1.24 [0.65]	0.85 [0.44;	0.98 [0.55;			2.19	0.87	Selinexor		
1.48]		2.20]	1.10]	1.85]	2.38]	1.65]	1.75]	1.66]	[0.42;1.48]	1.09343-	0.47;1.6-			
0.06 70.64	1 60 00 06.	113 (0.51)	0.23 (0.40)	1111060	1.39 (0.30)	0.04 (0.47)	1 00 10 60			9 13 13 18.		11110 66.	Vanadarday	
1.72	2.63]	251]	1.28]	2.13]	2.74	1.89]	2.02]	1.91]	1.70]	5.01	1.87]	2.19	Vellegacian	
0.79 [0.48;	1.30 [0.86;	0.92 [0.44;	0.59 [0.36;	0.91 [0.51;	2.001	0.77 [0.41;	0.90 [0.52;			1.99 [1.03;	0.79 [0.44;	0.91 [0.49;	0.82 [0.43;	Vormosta
To a	lec.	-	aca	Tayor v	Tow-	let.	Town		Towns or the same of the same	Conc.	To the second	Toor		

Comparisons are columns against rows. For example, HR of cartifornib, compared with control, is 0.61 (first column, second row). Cy: cyclophosphaside; Darz danstumumah; Panobino: panobinostat Poma: pomalidomide; HDT: high-dose therapy (autologous stem-cell transplantation); Pembro: pembrolizumab; Poma: pomalidomide. In bold are statistically significant results

OS

- o more potent therapies lead to better survival (HR = 0.83; 95Cl 0.76–0.90)
- Heterogeneity (I²) = 0%



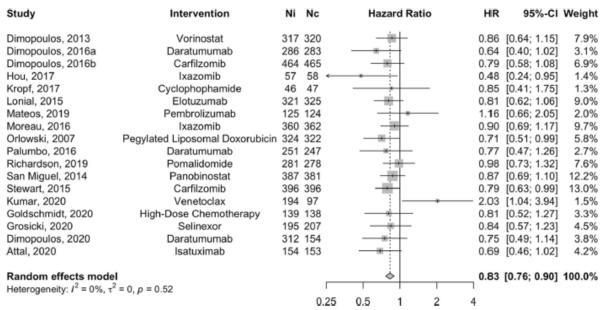


Fig. 4 Standard forest plot for OS

SAE

- o Seventeen studies reported data on SAE and one only one, grade III-IV AE.
- Heterogeneity (I²) = 0%

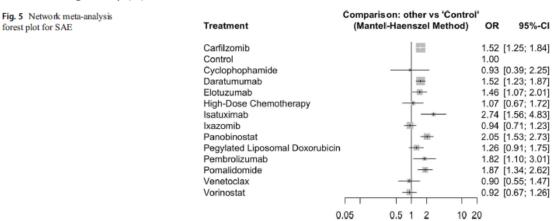




Table 3 Ranking of investigational agents

Treatment	P score for	or PFS	P score for	or OS	P score for	or SAE
Daratumumab	0.924	#1	0.769	#2	0.377	#8
Pegylated liposomal doxorubicin	0.735	#2	0.766	#3	0.552	#7
Isatuximab	0.651	#3	0.787	#1	0.044	#14
Carfilzomib	0.648	#4	0.639	#4	0.377	#8
Pomalidomide	0.631	#5	0.310	#12	0.198	#12
Panob inostat	0.597	#6	0.476	#11	0.134	#13
Venetoclax	0.593	#7	0.019	#15	0.821	#2
Ixazomib	0.495	#8	0.549	#7	0.819	#3
Selinexor	0.483	#9	0.534	#8	NA	
Elotuzumab	0.481	#10	0.595	#5	0.412	#10
Cyclophosphamide	0.476	#11	0.522	#9	0.743	#5
Vorinostat	0.380	#12	0.501	#10	0.832	#1
High-dose chemotherapy	0.273	#13	0.580	#6	0.688	#6
Control	0.120	#14	0.235	#13	0.762	#4
Pembrolizumab	0.015	#15	0.218	#14	0.240	#11

The P score of treatment should be interpreted as the certainty that one treatment is better than another one. It ranges from 0 (worst) to 1 (best). PFS: progression-free survival; OS: overall survival; SAE; serious adverse event: NA: not available

• Sensitivitätsanalysen:

- We performed a sensitivity analysis categorizing the control arms by immunomodulatory agent-based (IMiD/ lenalidomide or pomalidomide) or proteasome-inhibitorbased (bortezomib or carfilzomib). Daratumumab remained the best treatment regarding PFS, followed by pegylated liposomal doxorubicin, carfilzomib, and isatuximab. For the overall survival, the best treatments, in order, were pegylated doxorubicin, daratumumab, isatuximab, and carfilzomib.
- o HR for bortezomib in the control arms, compared with lenalidomide or pomalidomide in the control arms, was 1.02 (95Cl 0.62–1.70) for PFS and 1.06 (95Cl 0.76–1.47).

Treatment¤	PFS¤	OS¤
daratumumab¤	0,974¤	0,784¤¤
pld¤	0,781¤	0,794¤¤
isatuximab¤	0,769¤	0,755¤¤
carfilzomib¤	0,726¤	0,638¤¤
pomalidomide¤	0,646¤	0,367¤¤
panobinostat¤	0,599¤	0,539¤¤
venetoclax¤	0,596¤	0,025¤¤
elotuzumab¤	0,566¤	0,569¤¤
ixazomib¤	0,544¤	0,524¤¤
су¤	0,459¤	0,554¤¤
selinexor¤	0,454¤	0,581¤¤
vorinostat¤	0,325ង	0,557¤¤
ASCT¤	0,303¤	0,557¤¤
IMID¤	0,156¤	0,24¤¤
PIX	0,094¤	0,304¤¤
pembrolizumab¤	ด,008¤	0,212¤ฺต

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results show that triplet regimens containing daratumumab or pegylated liposomal doxorubicin could be preferred over other regimens in relapsed/refractory MM.



Kommentare zum Review

• weiterführende spezifische Details zum statistischen Vorgehen werden nicht berichtet

Giri S et al., 2020 [13].

Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients with Highrisk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

To measure PFS associated with adding daratumumab to backbone MM regimens among patients with HRMM.

Methodik

Population:

newly diagnosed or relapsed or refractory HRMM

Intervention/Komparator:

backbone MM regimens vs. the same regimen plus daratumumab

Endpunkte:

• PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

 MEDLINE, Embase, PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, clinical trials registries, and meeting libraries were searched from inception to January 2, 2020,

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

 6 phase 3 trials were eligible, including 3 trials for newly diagnosed MM (2528 patients; 358 with HRMM) and 3 trials for relapsed or refractory MM (1533 patients; 222 with HRMM)



Qualität der Studien:

Five of 6 studies had a low risk for bias in random sequence generation (selection bias, 83%) and allocation concealment (selection bias, 83%). For the CANDOR study, ¹⁶ the risk of bias could not be evaluated owing to the availability of limited published data in abstract form only. ¹⁶ All included studies were open-label studies and none reported blinding of outcome assessment, potentially indicating the presence of detection bias, although 3 studies (MAIA, ¹⁰ CASTOR, ¹⁴ and POLLUX¹⁵) reported using a validated computer algorithm to evaluate treatment response and progression. All included studies had a low risk for bias of incomplete outcome data (attrition bias) or selective reporting (reporting bias) (eFigure in the Supplement). All studies reported survival analysis using intention-to-treat analysis and response rates and toxic effect results with per-protocol analysis.

Studienergebnisse:

PFS:

• The addition of daratumumab to backbone regimens was associated with improved PFS among patients with relapsed or refractory standard or high risk MM.

Figure 2. Outcomes Associated With the Addition of Daratumumab to Backbone Multiple Myeloma Regimens for Patients With High-risk Multiple Myeloma

Source	Log (hazard ratio)	SE	Daratumumab total	Control total	Hazard ratio (95% CI) IV, random	Favors daratumumab	Favors control	Weight,
Newly diagnosed high-risk multiple myeloma								
ALCYONE, ¹¹ 2018	-0.2485	0.3038	53	45	0.78 (0.43-1.42)		_	35.0
CASSIOPEIA, 12 2019	-0.4005	0.3313	82	86	0.67 (0.35-1.28)		_	29.4
MAIA, ¹³ 2019	-0.5621	0.301	48	44	0.57 (0.32-1.03)			35.6
Subtotal			183	175	0.67 (0.47-0.95)	\Diamond		100
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi_2^2 = 0.54$; $P = .76$; P	2 = 0%							
Overall effect: z = 2.25; P = .02								
Relapsed or refractory high-risk multiple myel-	oma							
CANDOR,16 2019	-0.5447	0.3364	48	26	0.58 (0.30-1.12)		_	35.6
CASTOR, ¹⁹ 2019	-0.8916	0.3414	41	37	0.41 (0.21-0.80)			34.6
POLLUX, 18 2019	-0.9943	0.3676	35	35	0.37 (0.18-0.76)			29.8
Subtotal			124	98	0.45 (0.30-0.67)	\Leftrightarrow		100
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi_2^2 = 0.93$; $P = .63$; P	2 = 0%							
Overall effect: z = 3.98; P <.001					0.1	Hazard ratio (95	1 10 5% CI) IV, random	

Significant improvement in progression-free survival was seen among patients with first-line and relapsed or refractory disease. Squares represent mean values, with the size of the squares representing the weight, and horizonal lines

represent 95% CIs. Diamonds are pooled means with the points representing 95% CIs. IV indicates inverse variance.



Figure 3. Outcomes Associated With the Addition of Daratumumab to Backbone Multiple Myeloma Regimens for Patients With Standard-Risk Multiple Myeloma

Source	Log (hazard ratio)	SE	Daratumumab total	Control total	Hazard ratio (95% CI) IV, random	Favors daratumumab	Favors	Weight,
Newly diagnosed standard-risk multiple m		92	10101	rotat				,,,
ALCYONE, 11 2018	-0.9416	0.1691	261	257	0.39 (0.28-0.54)			32.8
CASSIOPEIA, 12 2019	-0.8916	0.2324	460	454	0.41 (0.26-0.65)			17.4
MAIA,13 2019	-0.6931	0.1373	271	279	0.50 (0.38-0.65)	-		49.8
Subtotal			992	990	0.45 (0.37-0.54)	◇		100
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi_2^2 = 1.45$; $P = .4$	48; I ² = 0%							
Overall effect: $z = 8.35$; $P < .001$								
Relapsed or refractory standard-risk multi	ple myeloma							
CANDOR,16 2019	-0.5978	0.2925	104	52	0.55 (0.31-0.98)			24.4
CASTOR,19 2019	-1.3471	0.1876	140	137	0.26 (0.18-0.38)	-		35.0
POLLUX, 18 2019	-0.8675	0.1387	193	176	0.42 (0.32-0.55)	-		40.6
Subtotal			437	365	0.38 (0.26-0.56)	\Leftrightarrow		100
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.08$; $\chi_2^2 = 6.19$; $P = 0.08$	05; I ² = 68%							
Overall effect: $z = 4.83$; $P < .001$					0.1	Hazard ratio (95	L 1º	0

Significant improvement in progression-free survival was seen among patients with first-line and relapsed or refractory disease. Squares represent mean values, with the size of the squares representing the weight, and horizonal lines

represent 95% Cls. Diamonds are pooled means with the points representing 95% Cls. IV indicates inverse variance.

OS:

Among the included studies, mature overall survival data stratified by cytogenetic group were only available for the ALCY-ONE study,⁹ with less-pronounced benefits associated with daratumumab among patients with HRMM (HR, 0.91; 95% CI, 0.50-1.65) than in patients with SRMM (HR, 0.49; 95% CI, 0.35-0.69). Therefore, we were unable to report pooled overall survival data.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study suggests that incorporating daratumumab to backbone regimens may be associated with improved PFS among patients with newly diagnosed HRMM or relapsed or refractory HRMM.

Ball S et al., 2020 [2].

Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to perform a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing carfilzomib-based with non-carfilzomib- based treatment regimens in MM to definitively characterize the risk of kidney toxicity with carfilzomib.

Methodik

Population:

• patients with MM



Intervention:

· carfilzomib-based regimens

Komparator:

• non-carfilzomib-based regimens

Endpunkte:

Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

 Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Clinical Trials.gov databases from inception through March 20, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs with 2954 patients (1486 in carfilzomib arms and 1468 in control arms)
- All studies except CLARION were performed in patients with relapsed/refractory MM

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of studies included in the final analysis

Study name		ASPIRE		ENDEAVOR		FOCUS		CLARION	
Author, year		Stewart, 2015	5	Dimopoulos,	2015	Hajek, 2017		Facon, 2019	
Disease phase	e	RRMM		RRMM		RRMM		NDMM	
Prior lines of	treatment	1-3 (median,	2)	1-3 (median,	2)	3-17 (median	1, 5)	0	
Carfilzomib	Dose	20/27 mg/m ²		20/56 mg/m ²		20/27 mg/m ²		20/36 mg/m ²	!
	Schedule	Twice weekly	/	Twice weekly	y	Twice weekly	y	Twice weekly	y
	Infusion length	10 min		30 min		10 min		30 min	
Study arm		Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control
Age at diagno median (ra		64 (38–87)	65 (31–91)	65 (35–89)	65 (30–88)	63 (32–85)	66 (43–81)	72 (42–89)	72 (43–91)
Regimen use	d	KRd	Rd	Kd	Vd	K	Steroids \pm Cy	KMP	VMP
Median durat Total no. of p	ion of treatment patients	88 weeks 392	57 weeks 389	39.9 weeks 463	26.8 weeks 456	16.3 weeks 157	10.7 weeks 153	52.3 weeks 474	52.1 weeks 470

NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; *RRMM*, relapsed/refractory multiple myeloma; *KRd*, carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone; *Rd*, lenalidomide-dexamethasone; *Kd*, carfilzomib-dexamethasone; *Vd*, bortezomib-dexamethasone; *Cy*, cyclophosphamide; *KMP*, carfilzomib-melphalan-prednisone; *VMP*, bortezomib-melphalan-prednisone

Qualität der Studien:

 All trials were open label. Masking of outcome assessment was performed in two trials (ASPIRE and ENDEAVOR).



Supplementary Appendix C							
Trial, Author, Year	Random Sequence Generation (Selection Bias)	Allocation Concealment (Selection Bias)	Masking/Blinding of Participant and Personnel (Performance Bias)	Masking/Blinding of Outcome Assessment (Detection Bias)	Incomplete Outcome Data (Attrition Data)	Selective Reporting (Reporting Bias)	Other Bias
ASPIRE; Stewart, 2015	+	+	-	+	+	+	?
ENDEAVOR; Dimopoulos, 2015	+	+	-	+	+	+	+
FOCUS; Hajek, 2017	+	+	-	-	+	?	?
CLARION; Facon, 2019	+	+	-	?	+	?	?
+: Low risk of Bias -: High risk of bias ?: Risk of bias unclear							

Studienergebnisse:

- The cumulative rate of kidney toxicities in the carfilzomib arms was 21.3% for all grades and 8.3% for grades 3–5 toxicities, with acute kidney injury being the predominantly reported event.
- Patients receiving a carfilzomib-based regimen had a significantly higher risk of total kidney toxicity compared with those in the control arms, with pooled RR of 1.79 (95% CI, 1.43–2.23, p < 0.001) and 2.29 (95% CI, 1.59–3.30; p < 0.001), for all grades and grades 3–5 toxicities, respectively. Despite adjustment for the duration of exposure in treatment arms, pooled incidence rate ratios (IRR) for kidney toxicity was significantly increased in the carfilzomib arm compared with control (pooled IRR of1.28 for all grades and 1.66 for grades 3–5 toxicity)
- Subgroup analysis treatment setting (newly diagnosed vs. relapsed/ refractory MM): No statistically significant subgroup effect.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study will guide clinicians in counseling patients and estimating kidney toxicity risk with carfilzomib-based regimens. Since carfilzomib can lead to improvement in kidney function in patients with myeloma-related kidney impairment and the pharmacokinetics are not impacted by the degree of kidney dysfunction, risk-benefit profile should be assessed pragmatically. For example, if the underlying kidney dysfunction is mostly driven by the light chain burden, it would be reasonable to administer carfilzomib-based combination regimens in the appropriate clinical context and closely monitor kidney function. Future studies should prospectively characterize the trajectory and pathophysiology of kidney toxicities with carfilzomib and identity patient-related, disease-related, and treatment-related risk factors for severe kidney AEs.



Weisel K et al., 2019 [19].

A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis

Fragestellung

Patients experiencing a first relapse after IMiD-based induction therapy should be switched to IMiD-free regimens. The current study used an NMA to examine specifically comparisons of IMiD-free combination regimens in patients with RRMM.

Methodik

Population:

Adult patients with primary diagnosis of RRMM

Additional criteria added to the NMA

Patients who were relapsed and/or refractory were randomized to treatment (exclusion
of patients who had responded to initial treatment in a prerandomized phase, and then
randomized to treatment)

Intervention/Komparator:

- Inclusion of studies that compared two or more licensed treatments that were considered relevant comparators in RRMM. This included treatments undergoing, or being prepared for, regulatory body prelicensing review, already licensed, or routinely used treatments
- Exclusion of studies examining the efficacy of interferon alpha, conditioning chemotherapy to prepare for stem cell transplantation, maintenance therapy, preferred sequence of treatments, and treatments aimed at managing complications of RRMM

Additional criteria added to the NMA:

- Studies that compared two or more active IMiD-free regimens
- Exclusion of studies that only compared the different regimens of the same active drug or compared dose escalations of the same drug

Endpunkte:

• OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

• In Medline + Embase + Cochrane Library from January 1, 1995 to November 3, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

 Study quality was assessed using the Centre for Reviews and Dissemination guidance document checklist, with each trial being assigned an overall rating of quality, as appropriate

NMA-spezifische Angaben

 An assessment was made on the feasibility of conducting an NMA of efficacy outcomes in the identified RCTs. This was informed by eliciting views from key opinion-leaders and clinical experts on the comparability of the patient-selection criteria that had been used in the individual studies. RCTs were considered for the NMA only if they had two or more treatment arms of interest for the network of IMiD-free regimens.



- All analyses were conducted within a Bayesian framework
- As there was only one study per treatment comparison, only fixed effects models were fitted, and it was not possible to test for statistical heterogeneity or inconsistency in effects.
- To assess the robustness of results from the base-case analysis, subgroup analyses for PFS were conducted. These explored whether or how clinically meaningful treatmenteffect modifiers affected the NMA results. Specifically, these analyses involved stratification by previous LOT (one prior LOT vs. two or more prior LOTs), patients with/without prior bortezomib exposure, and patients with/without prior IMiD exposure

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

• 7 studies



Charakteristika der Studien

Refractory to PI only: 1.4% Refractory to both PI and IMID: 3.2% Prior treatment patients relapsed on/were refractory Carfilzomib-refractory: 1.8% Bortezomib-refractory: 0.6% lxazomib-refractory: 2.2% Pomalidomide-refractory: Refractory to IMiD only: Lenalidomide-refractory: Thalidomide-refractory: to (%) 28.3% 11.2% 2.6% 뚪 뚪 Æ R Z K Prior treatment exposure at Dexamethasone: 90.6% Carfilzomib: 4.4% Dexamethasone: 81.1% Melphalan (oral): 28.6% Bortezomib: 20%–21% Thalidomide: 6%–10% Lenalidomide: 42.0% Lenalidomide: 20.4% baseline (%) Practice of the companies of the comp Bortezomib: 54% Thalidomide: 49% Phalidomide: 51.2% Bortezomib: 65.5% Lenalidomide: 38% Carfilzomib: <1% Bortezomib: 43% Bortezomib: 14% HDM: 49%-52% ASCT: 61.2% PI: 51%-53% PI regimen; progression on last regimen Exclude: PI-refractory or nclude: Progression on last tory; prior daratumumab, allogeneic SCT Exclude: Bortezomib refrac-Exclude: Primary refractory, Include: Response to prior Include: relapsed or refrac-Prior treatment criteria Exclude: Prior bortezomib, bortezomib refractory Exclude: Bortezomib or carfilzomib refractory Exclude: Allogeneic SCT tory to melphalan Include: ≥1 ASCT lenalidomide, thalidomide intolerance regimen K K Median (range) prior LOT at baseline that patients were 1 prior ASCT: 53% ≥2 prior ASCT: 47% 1–3 Median/mean NR 1–3 Median/mean NR 1–3 Median/mean NR NR (only required melphalan) Median/mean NR refractory to (range: 1-10) (range: 1-4) ≥1 Median: 2 1–3 Median: 2 V1 ASCT PFS: HR^a OS: HR^a ORR: sCR + CR + VGPR + PR ORR: sCR + CR + VGPR + PR Table 2. Study and patient characteristics from RCTs Included in the NMA. Outcomes PFS: HR, KM OS: HR, KM ORR: CR + PR PFS: HR, KM OS: HRª PFS: HR, KM OS: HR^{a,c} ORR^d PFS: HR, KM OS: KM ORR^d OS: HR³.^c ORR: ≥PR PFS: KM OS: KM ORR^d PFS^b (1.3 mg/m²) + dexamethasone (1.3 mg/m²) + dexamethasone (1.3 mg/m²) + dexamethasone Additional trials included in sensitivity analyses CA204-009 [13] Elotuzumab (10 mg/kg) + borte-+ dexamethasone (20mg) Daratumumab (16 mg/kg) + bortezomib (1.3 mg/m²) + dexamethasone (20 mg) + dexamethasone (20mg) bortezomib (1.3 mg/m²) + dexamethasone (20mg) + dexamethasone (20 mg) + dexamethasone (20mg) + dexamethasone (20 mg) + dexamethasone (20 mg) dexamethasone (20 mg) (50 mg) + dexamethasone - dexamethasone (20 mg) Intervention (dosage); number of patients (200 mg) + bortezomib (20 mg) + portezomib (50 mg) + bortezomib bortezomib (1.3 mg/m²) bortezomib (1.3 mg/m²) bortezomib (1.3 mg/m²) bortezomib (1.3 mg/m²) Carfilzomib (27 mg/m²) bortezomib (1.3 mg/m²) bortezomib (1.3 mg/m² zomib (1.3 mg/m²) Cyclophosphamide Panobinostat Thalidomide Thalidomide (20 mg) (20 mg) (20 mg)MMVAR-Velcade [14] Base-case analyses CASTOR [11] PANORAMA 1 [12] VCD phase III [10] Nordic Myeloma Study [15] ENDEAVOR [9] Iria

Data not yet mature.

Qualität der Studien:

the base case trials were of low to moderate quality

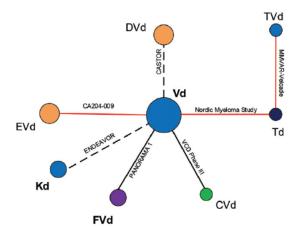
ASCT: autologous stem cell transplantation; CR: complete response; HDM: high-dose melphalan; HR: hazard ratio; KM: Kaplan-Meier; LOT: line of therapy; NR: not reported; ORR: overall response rate; OS: overall survival; PP: proteasome inhibitor; PR: partial response; SCR: stringent complete response; SCT: stem cell transplantation; VGPR: very good partial response. Putcome not explored in study; time-to-progression reported and used in analysis. Can be calculated or or derived from KM curves. Outcome not explored in sensitivity analysis.



Studienergebnisse:

Netzwerkgeometrie

Figure 2. Network diagram. Blue: Proteasome inhibitor alone or in combination. Dark blue: Immunomodulators ± glucocorticoid; Orange: Monoclonal antibody alone or in combination; Purple: Histone deacetylase inhibitor + proteasome inhibitor; Green: Proteasome inhibitor + glucocorticoid ± alkylating agent; Bold text: licensed treatment (FDA and/or EMA); Regular text: unlicensed treatment; Dashed black line: Trial with incomplete or interim results; Solid red line: Trial was removed from the base-case NMA. CVd: cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd: daratumumab + bortezomib + dexamethasone; FVd: panobinostat + bortezomib + dexamethasone; Kd: carfilzomib + dexamethasone; Td: thalidomide + dexamethasone; TVd: thalidomide + bortezomib + dexamethasone; Vd: bortezomib + dexamethasone; Vd: bortezomib + dexamethasone; Vd: bortezomib + dexamethasone;



- The base-case network was composed of 4 trials that evaluated
 - o carfilzomib plus dexamethasone (Kd)
 - o cyclophosphamide plus Vd (CVd)
 - o daratumumab plus Vd (DVd) and
 - o panobinostat plus Vd (FVd)

with Vd being the reference treatment.

- 3 trials excluded from the base case evaluated
 - o elotuzumab plus Vd [13],
 - o thalidomide plus Vd [14], and
 - o thalidomide plus dexamethasone [15].
- They were excluded from the base case because, compared to the other 4 studies, they
 had clearly different treatment populations (e.g. different treatment history [i.e.
 autologous stem cell transplantation or melphalan]) or an irrelevant comparator not
 routinely used in clinical practice (e.g. elotuzumab in combination with Vd
- Of the 4 base-case studies, three included patients who had received 1-3 prior LOTs, while 1 trial included patients who had received at least 1 prior LOT with no upper limit. Also, all of the included base-case studies used similar dosing for Vd, with only slight differences in route of administration and treatment duration that were not considered significant enough to affect the validity of the NMA

Ergebnisse der direkten Vergleiche

Study (Comparison)	PFS [HR (95% CI)]	OS [HR (95% CI)]	ORR [OR (p-value)]
CASTOR (DVd vs. Vd)	0.33 (0.26 to 0.43)	0.63 (0.42 to 0.96)	84 vs. 63 (p<0.0001)
ENDEAVOR (Kd vs. Vd)	0.53 (0.44 to 0.65)	0.79 (0.58 to 1.08)	76.7 vs. 62.4 (p<0.0001)
PANORAMA 1 (FVd vs. Vd)	0.69 (0.58 to 0.83)	0.94 (0.78 to 1.14)	60.7 vs. 54.6 (p=0.09)
VCD Phase III (CVd vs. Vd)	TTP: 0.71 (0.43 to 1.19)*	0.85 (0.41 to 1.73)*	

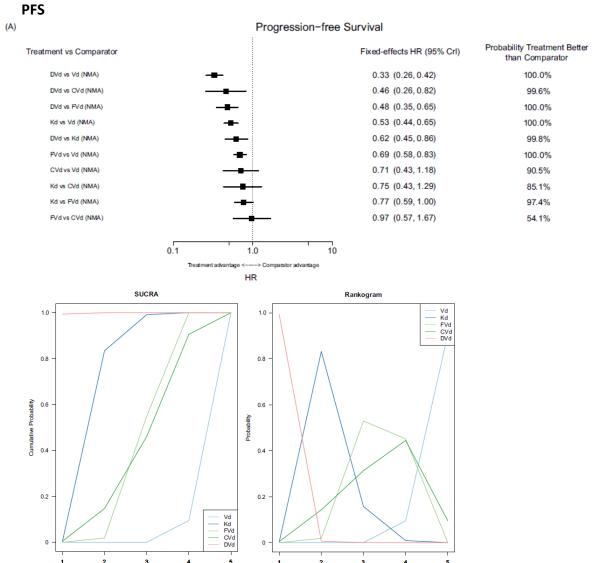
^{*} HR value less than 1.0 favors Vd

Abbreviations: CI = confidence interval; CVd = cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd = daratumumab + bortezomib + dexamethasone; FVd = panobinostat + bortezomib + dexamethasone; HR =

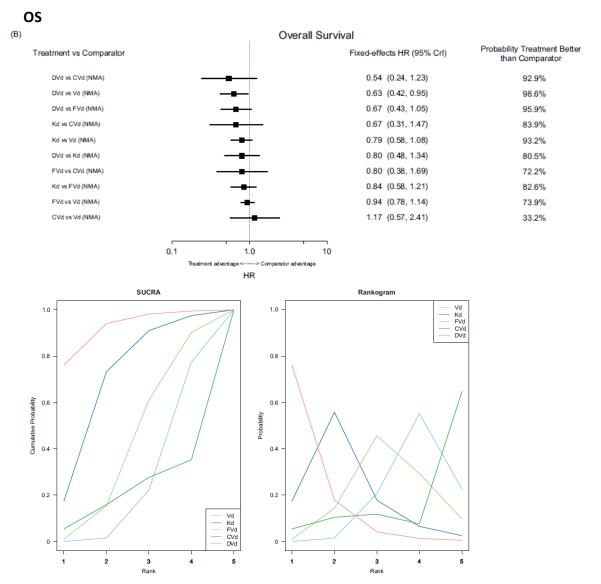


hazard ratio; Kd = carfilzomib + dexamethasone; OR = odds ratio; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Vd = bortezomib + dexamethasone

Ergebnisse der NMA





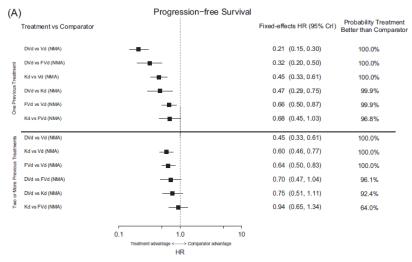


CrI: credible interval; CVd: cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd: daratumumab+ bortezomib+ dexamethasone; FVd: panobinostat + bortezomib + dexamethasone; HR: hazard ratio; Kd: carfilzomib+ dexamethasone; SUCRA: surface under the cumulative ranking; Vd: bortezomib + dexamethasone

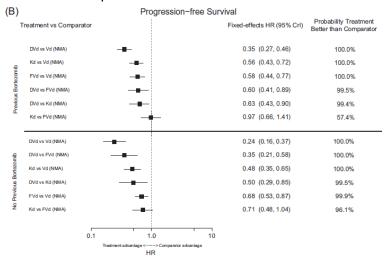
Subgroup analyses for PFS.

- Prior lines of therapies (Figure 4(A)).
 - In patients who had received 1 prior LOT, there was an additional statistical advantage for DVd in prolonging PFS compared with all other IMiD-free regimens, and for FVd or Kd compared with Vd
 - there were no added advantages in terms of HRs for PFS in patients who received 2 or more prior LOTs.



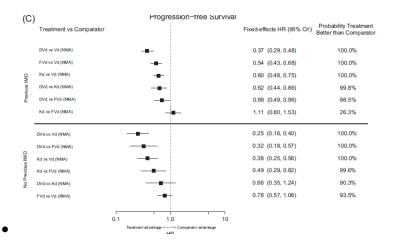


- prior bortezomib-use (Figure 4(B)).
 - o In subgroup of patients who had not received prior bortezomib, there was an additional advantage for DVd compared with FVd and with Vd,
 - o no further advantages were observed for other comparators or for patients who had received prior bortezomib



- prior IMiD exposure (Figure 4(C)).
 - For patients with no prior IMiD exposure, there was an increased advantage for DVd compared with FVd and Vd, and for Kd compared with Vd
 - o patients who had received a prior IMiD continued to experience longer PFS when treated with DVd than with all other comparators





Anmerkung/Fazit der Autoren

This NMA demonstrates the value of daratumumab as a treatment option in combination with Vd, with respect to treatment response and survival advantages over other relevant IMiD-free treatments.

Results from the subgroup analyses based on treatment history were largely consistent with the base case, with additional benefits being observed for patients treated with DVd who received one prior LOT.

Kommentare zum Review

 Detaillierte Informationen zum Bayes-Verfahren fehlen (u.a. keine Angabe zu verwendeten Priors)

Dimopoulos MA et al., 2018 [3].

A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis.

Fragestellung

To compare the clinical efficacy of immunomodulatory drug-containing regimens in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.

Methodik

Population:

Adult patients with primary diagnosis of RRMM

Intervention/Komparator:

- IMiD-based combination regimens
- Studies that compared ≥ 2 licensed treatments that were considered relevant comparators in RRMM, including treatments undergoing or being prepared for regulatory body prelicensing review, already licensed, or routinely used

Endpunkte:

OS, PFS, ORR



Recherche/Suchzeitraum:

In Medline + Embase + Cochrane Library from January 1, 1995 to November 3, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

The quality of the included full-text studies was assessed using the checklist described in the Centre for Reviews and Dissemination guidance document, with each trial assigned an overall quality rating of high, moderate, or low

NMA spezifische Angaben/ Überprüfung der NMA-Annahmen:

- NMA using Bayesian framework
- RCTs were included in the network only if they had >= 2 arms that allowed the formation
 of a network of IMiD-containing regimens, regardless of drug class or mechanism of
 action
- RCTs comparing different administration routes, doses, or schedules of a specific regimen were excluded
- assessment was undertaken to determine the feasibility of conducting an NMA of the
 efficacy outcomes in the identified RCTs. The feasibility assessment included a
 comparison of patient population similarity (eg, number of previous lines of therapy and
 previous treatment criteria) and intervention similarity (eg, treatment dosing and
 administration). This included eliciting views from key opinion leaders and clinical
 experts from North and South America and Europe using an advisory board meeting on
 the patient eligibility criteria across RCT
- Subgroup analyses for PFS were conducted to confirm the robustness of the results from
 the base-case analysis by exploring the effect of the clinically meaningful treatmenteffect modifiers. The specific analyses included stratification by previous line of therapy
 (LOT; 1 previous LOT or ≥2 previous LOTs), patients with and without previous
 bortezomib exposure, and patients with and without previous lenalidomide exposure
- Because of the limitations of the network (ie, the presence of only 1 study per treatment comparison), only fixed-effects models were fitted. Because only 1 study was present per comparison, it was not possible to test for statistical heterogeneity or inconsistency in effects.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

8 studies



Charakteristika der Studien

Trial Base-Case Analyses ASPIRE ¹⁵ ELOUGENT-2 ¹⁷ ELOUGEN		Median (Range) LOT at Baseline 2 (1-3)	Pravious Treatment Criteria	Previous Treatment	Polomod/Dofus dear Charter
ω ω		2 (1-3)	TOWING HIGHINGHIS OF THE STATE	Exposure at Baseline	herapseu/herraciony status
φ Φ		2 (1-3)			
18			Excluding bortezomib or lenalidomide + dexamethasone refractory, previous carfizomib	Bortezomib, 66%; lenalidomide, 20%; IMiD, 59%; bortezomib + IMiD, 37%	Bortezoniib nornesponsive, 15%; lenalidomide refractory, 7%; IMID refractory, 22%; bortezoniib nornesponsive and IMID refractory, 6%
φ 	PFS: HR, KM; OS: HR ^{a,b} ;	2 (1-3)		Bortezomib: 66% lenalidomide: 20% IMID: 58% bortezomib + IMID: 35%	Bortezomib nonresponsive, 15%; lenalidomide refractory, 7%; IMID refractory, 22%; bortezomib nonresponsive and IMID refractory, 7%
80		2 (1-4)	Including lenalidomide < 10% of study sample; excluding lenalidomide refractory	Bortezomib, 68%; thalidomide, 48%; lenalidomide, 5%	Bortezomib refractory, 22%; thalidomide refractory, 9%
8		2 (1-4)		Bortezomib, 71%; thalidomide, 48%; lenalidomide, 6%	Bortezomib refractory, 21% thalidomide refractory: 11%
18	PFS: HR*, OS: HR*, ORR. sCR, CR, VGPR, and PR	1 (1-11)	Excluding allogeneic SCT; lenalidomide refractory	Pl, 86%; bortezomib, 84%; carfitzomib, 2%; M/D, 55%; lenalidomide, 18%; thalidomide, 43%	Pl refractory, 16%; MiD refractory, 4%; Pl + IMiD refractory, 5%; bortezomib refractory, 21%; carfibomib refractory; 1%; thalidomide refractory, 9%
18		1 (1-8)		Pl, 86%; bortezomib, 84%; carfizomib, 2%; IMD, 55%; lenalidomide, 18%; thalidomide, 44%	Pl refractory, 20%; MiD refractory, 4%; Pl + IMID refractory, 2%, bortezonnib refractory, 2.2% carliconnib refractory, 1%, pomaldomide refractory, 0.7%; thaidomide refractory, 6%
	Ie PFS: HR, KM°; OS: ^{a.d.} , ORR: sCR, CR, VGPR, and PR	Mean, 1.5 (1-3)	Including thalidomide refractory, excluding PI, lenalidomide refractory	Bortezomib, 69%; carfilzomb, < 1%; lenalidomide, 12%; thalidomide, 44%	Pl refractory, 1%; IMID refractory, 21%
		Mean, 1.5 (1-3)		Bortezomib, 69%; carfilzomib, 1%; lenalidomide, 12%; thalidomide, 47%	Pl refractory, 2%; IMiD refractory, 25%
	PFS: HR, KM; OR: HR, KM; ORR: [®]	5 (2-17)	Including > 2 cycles of lenationing and/or dordezomic, previous alkylatr; escluding thalidomide, tenationide, dexamethasone hypersensitivity, high-dose dexamethasone resistance	ASCT, 69%-71%; bortezomb, 100%; deamethssone, 90%-99%; lenalformie, 100%; thatformide, 57%-61%	Bortezomb refractory, 79%; lenalidomide refractory, 92%-95%; bortezomib and lenalidomide refractory, 74%-75%
Dexamethasone (40 mg); 153					
MM-009 ^{12,14} Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 177	PFS: ¹ ; OS: HR, KM; ORR: [®]	1 previous LOT, 38%; ≥ 2 previous LOTs, 62%	NB	Bortezomib, 11%; SCT, 62%; thalidomide, 44%	NB
Dexamethasone (40 mg); 176					



Table 2 Continued	P					
Trial	Intervention (Dosage); Patients, n	Outcomes	Median (Range) LOT at Baseline	Median (Range) LOT at Baseline Previous Treatment Criteria	Previous Treatment Exposure at Baseline	Relapsed/Refractory Status
MM-010 ^{12,14}	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 176	PFS: ^f ; OS: HR, KM; ORR: [®]	1 previous LOT, 32% ; ≥ 2 previous LOTs, 68%	Excluding thalidomide or dexamethasone intolerance	Bortezomib, 4%; SCT, 55%; thalidomide, 34%	N.
	Dexamethasone (40 mg); 175					
PomCyDex phase II¹¹	Pomalidomide (4 mg) + CP (400 mg) + dexamethasone (40 mg); 34	PFS: HR, KM; OS: HR, KM; ORR: [®]	4 (2-12)	Including previous IMIDs and refractory to lenalidomide	HDM/ASCT, 75%-82%; previous alkylating agent, 89%-94%	Bortezomib refractory, 71%-78%; carfilzomb refractory, 38%-44%; lenalidomide refractory, 100%
	Pomalidomide (4 mg) + dexamethasone (40 mg); 36					



Qualität der Studien:

Supplemental Table 5 Quality	Quality Assessment				
Assessment	Details	ASPIRE	ELOQUENT-2	МПТ	Tourmaline-MM1 Study
Number of patients randomized	Total across groups	792	646	999	722
Was the method of allocation concealment presented? (yes/no)	The process (ie, central telephone service, computer-based system only readable at time of allocation, opaque and sequenced seated envelopes) used to prevent foreknowledge of which comparison group an individual will be assigned to in a RCT	NA (open-label trial)	NA (open-label trial)	NA (open-label trial)	_Q
How was allocation concealed?	if applicable, state methods used for allocation concealment: central beliptione service, computer-based system only reachble at the time of allocation, opeque and sequenced sealed envelopes	NA (open-label trial)	NA (open-label trial)	NA (open-label trial)	NN NA
Which randomization technique was used?	Simple (single sequence), block (into group that results in equal sample sizes), straffication (by covariates)	Straffied randomization; randomization straffied according to baseline By-microglobulin level (< 2.5 mg/L vs. ≥ 2.5 mg/L; previous therapy with bortezomib (no vs. yes); previous therapy with lenalidomide (no vs. yes)	Stratified randomization; randomization strationazino stratified according to baseline Ps-microglobulin level (< 3.5 mg/L vs. ≥ 3.5 mg/L; number of previous therapies; (1 vs. 2 or 3); previous immunomodiatory drug therapy (none vs. trialdomide only or other)	tion ber s ss)	Stratified randomization; randomizatio was stratified according to number of previous treatment lines (1 vs. 2 or 3); previous exposure to proteasome inhibitors (no vs. yes); ISS (1 or 1 vs. 11)
Was a justification of the sample size provided?	If yes, copy and paste justification provided	Ves: total of 700 subjects enrolled uniformly over 18-mo period and followed up for an additional 18 mo after planned closure of enrollment expected to result in required 52e events within ~ 36 mo of first randomized subject, a number of 52e events (withen 26 mouther of 52e events (within ~ 36 mo of first randomized subject, a number of 52e events (within ~ 36 mo of first randomized subject, a number of 46e events (desease progression or death) required to provide 90% power to detect a 25% reduction in risk of desease progression or death (HR, 0.75) at 1-sided significance level of 0.025	Yes it was determined that 640 patients with 466 events would provide a power of 89% to detect an HR of 0.74 for disease progression or each in the educurnab group in the first analysis	Ves total of 295 PFS events provided 85% power (2-sided 62%) over (2-sided 67.7 mo in median PFS (At 18 mo, DM, 25.7 mo); with a 16-mo accrual and 18-mo follow-up, 560 subjects needed	Yes: total sample size was calculated such that the study would have 80% power to detect a 30% difference in OS (HR, 0.70), at a 2-side of xielen to OGS; study was powered to detect the superiority of intervention over placebo
Was follow-up adequate?	Report latest time point of follow-up results (1, 2, 3, 4)-ear and/or median follow-up) and whether this was interim or final and/or if additional updated analyses are planned	Median follow-up: 32.3 mo; interim analysis for PFS	Minimum follow-up: 2 y; final analysis for PFS	Median follow-up: 17.3 mo; interim analysis for PFS and OS	Median follow-up: 23 mo; interim analysis for OS
Were all care providers blinded?	Was the study open-label, single or double-blinded? Were those providing treatment blinded?	No: open-label trial	No: open-label trial	No: open-label trial	Yes: double-blinded study
	ISS stage/ECOG status, etc.	No	Yes: ISS (I, II, III)	Yes: ISS (I, II, III); ECOG performance score (0, ≥1)	Yes: ISS (I, II, III)
Was the RCT conducted in the UK?	Yes, no?	No: international: North America, Europe, and Middle East	No: international: North America (US, Canada, Mexico, Puerto Rico), Europe, Japan, rest of world	No: international: North America (US, Canada), Europe, Russia, Australia, Israel, Korea	No: international
Are dosage regimens within those cited in the summaries of product characteristics?	Available at: https://www.medicines. org.uk/emc/	Yes: unable to find dexamethasone 40 mg in electronic Medicines Compendium	Yes: unable to find elotuzumab 10 mg in electronic Medicines Compendium	Yes: unable to find dexamethasone 40 mg in electronic Medicines Compendium	Yes: unable to find ixazomib 4 mg in electronic Medicines Compendium
Overall quality score	Based on information above, was the trial of high (++), moderate (+), or low (-) quality?	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Abtroviations: DRd = caratumunab, lenalbornide, desamethasone; ECOG = Ezatem Cooperative Oncobogy Group; HR = hazard ratio; ES = International Staging System; NA = not applicable; NR = not reported; OS = overall survival; PRS = progression-free survival;	omide, dexamethasone; ECOG = Eastern Coop	erative Oncology Group; HR = hazard ratio;	SS = International Staging System; NA = no	rt applicable; NR = not reported; OS = overa	Il survival; PFS = progression-free survival;

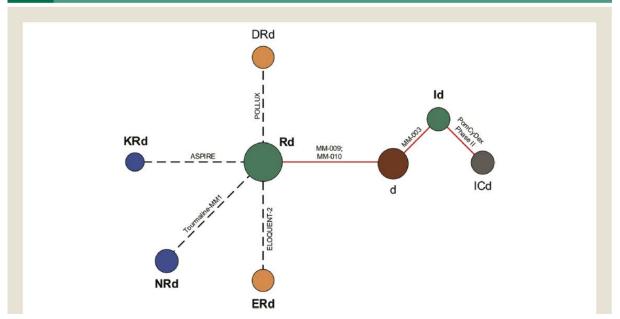
Studienergebnisse:

Netzwerkgeometrie

• 4 of 8 trials were excluded from subsequent base-case analyses because their patient populations differed substantially from those of the other studies (eg, different treatment history; ie, ≥ 2 previous LOTs) or had included an irrelevant comparator not routinely used in clinical practice (eg, dexamethasone monotherapy) → Figure 2



Figure 2 Network Diagram. Brown indicates glucocorticoid alone; blue, proteasome inhibitor alone or combined; green, immunomodulators with or without a glucocorticoid; gray, immunomodulators and glucocorticoid with or without an alkylating agent; orange, monoclonal antibody alone or combined; bold text, treatments licensed by the US Food and Drug Administration and/or European Medicines Agency; regular text, unlicensed treatments; black dashed lines, trials with incomplete or interim results; and solid red lines, trials removed from the base-case network meta-analysis



Abbreviations: d = dexamethasone; DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; ICd = pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone; ld = pomalidomide, dexamethasone; KRd = carfilizomib, lenalidomide, dexamethasone; Rd = lenalido

Ergebnisse der direkten Vergleiche

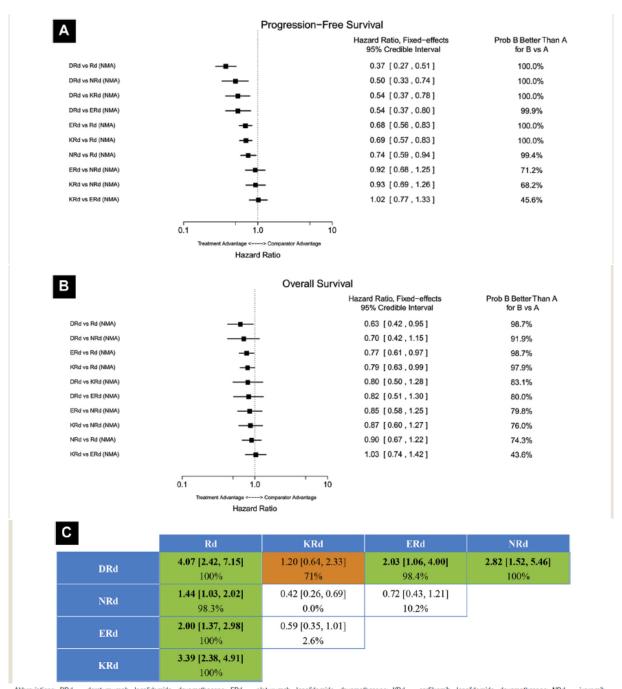
Study (Comparison)	PFS (HR; 95% CI)	OS (HR; 95% CI)
ASPIRE ¹⁵ (KRd vs. Rd)	0.69 (0.57-0.83)	0.79 (0.63-0.99)
ELOQUENT-217 (ERd vs. Rd)	0.70 (0.57-0.85)	0.77 (0.61-0.97)
POLLUX ¹⁶ (DRd vs. Rd)	0.37 (0.28-0.50)	0.63 (0.42-0.95)
Tourmaline-MM1 ¹⁸ (NRd vs. Rd)	0.742 (0.587-0.939)	0.905 (0.62-1.32)

NMA-Ergebnisse

Figure 3

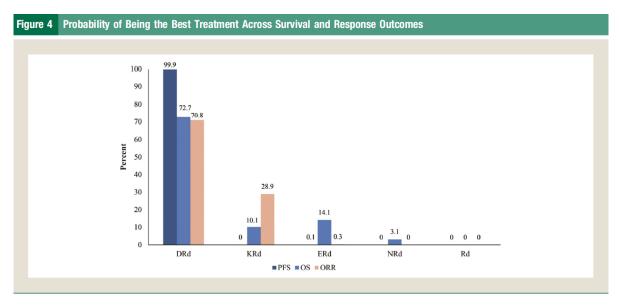
(A) Progression-Free Survival, (B) Overall Survival, and (C) Overall Response Rate With Immunomodulatory Drug (IMiD)-containing Regimens. Hazard ratios for a given treatment compared with another IMiD-containing regimen presented for (A) progression-free survival and (B) overall survival. (C) Comparisons for each treatment versus each of the other treatments; specifically, every combination of A versus B, where A is the treatment at the beginning of each row and B is the treatment at the top of each column. Odds ratios (ORs) > 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the end of the row. To obtain ORs for comparisons in the opposite direction, reciprocals should be taken. The probability (prob) that the OR for A versus B is < 1 (ie, that regimen A is more Efficacious) is presented under the OR. Interventions with a significant advantage are shown in bold with green shading; interventions with a trend toward improving the overall response (eg, OR > 1.20 but credible intervals crossing 1.0) are shaded in orange. It is possible that 100% probability will appear to represent any value > 99.951%





Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Rd = lenalidomide, dexamethasone;





Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; KRd = carfiizomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

Subgroup Analyses for PFS:

Results across all subgroup analyses were generally consistent with base-case analysis:

- For the patients who had received 1 previous LOT, the likelihood of prolonging PFS worsened for NRd compared with Rd, and the HRs improved in favor of DRd compared with ERd and NRd (Figure 5A).
- No significant HR changes were seen for patients who had received >= 2 previous LOTs.
 The HRs were improved in favor of DRd compared with Rd, KRd, and ERd for patients
 with no previous bortezomib therapy (Figure 5B).
- The HRs remained similar to the base-case analyses across all comparators for patients who had received previous bortezomib therapy and for all patients, regardless of whether they had previously received lenalidomide (Figure 5C).

Figure 5 Subgroup Analyses: Progression-Free Survival (PFS) of Patients With 1 Versus ≥ 2 Previous Lines of Therapy (LOTs; A), With and Without Previous Bortezomib Exposure (B), and With and Without Previous Lenalidomide Exposure (C). Tabular data represent comparisons for each treatment versus each of the other treatments. To obtain hazard ratios (HRs) for comparisons in the opposite direction, reciprocals should be taken. The probability that the HR is < 1 is presented under the HR. (A) For 1 previous LOT, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the beginning of the row. (B) For no previous bortezomib, HRs < 1 indicate a numerical Advantage for the treatment at the bog of the column. For previous bortezomib, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the bog of the row. (C) For no previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the top of the column. For previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the bog of the column. For previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the top of the column. For previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the top of the column. For previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the top of the column. For previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the top of the column. For previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the bog of the column. For previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the bog of the column. For previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the bog of the column. For previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the bog of the column. For previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the bog of the column. For prev



A	Two or more prior LOT					
DRd	-	0.58 [0.35 0.97] 98.1%	0.55 [0.34 , 0.89] 99.2%	0.38 [0.25, 0.58] 100%		
0.43 [0.25, 0.74] 99.9%	NRd	-				
0.48 [0.29, 0.80] 99.7%	1.11 [0.71, 1.72] 32.6%	ERd	0.95 [0.65, 1.37] 61.6%	0.65 [0.49, 0.87] 99.8%		
0.52 [0.31, 0.86] 99.4%	1.20 [0.78, 1.84] 20.8%	1.08 [0.72, 1.61] 35.1%	KRd	0.69 [0.54, 0.87] 99.9%		
0.36 [0.23, 0.55] 100%	0.83 [0.59, 1.16] 86.3%	0.75 [0.56, 1.00] 97.4%	0.69 [0.53 , 0.91] 99.5%	Rd		
	One pri	or LOT				

99.7% ERd	0.56 [0.38, 0.83] 99.8% 0.97 [0.71, 1.33]	0.39 [0.28, 0.54] 100% 0.68 [0.55, 0.85]
ERd	0.97 [0.71, 1.33]	0.68 [0.55, 0.85]
Litte	57.1%	100%
1.14 [0.69, 1.88] 30.5%	KRd	0.70 [0.56 , 0.88] 99.9%
0.83 [0.57, 1.20] 84.1%	0.73 [0.52, 1.02] 96.7%	Rd
	30.5% 0.83 [0.57, 1.20]	.14 [0.69, 1.88] KRd 30.5% 0.83 [0.57, 1.20] 0.73 [0.52, 1.02] 84.1% 96.7%

	Prior lenalidomide			
DRd	0.72 [0.22, 2.31] 70.9%	0.53 [0.22, 1.31] 91.4%	0.42 [0.19, 0.94] 98.2%	
0.52 [0.35, 0.76] 100%	ERd	0.74 [0.28, 1.94] 73.2%	0.59 [0.25, 1.41] 88.5%	
0.52 [0.35 , 0.77] 100%	1.01 [0.75, 1.38] 46.2%	KRd	0.80 [0.52, 1.22] 84.7%	
0.36 [0.26, 0.50] 100%	0.70 [0.57, 0.87] 100%	0.69 [0.55 , 0.86] 100%	Rd	
	No prior lenalidomide			

Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with RRMM who are suitable for an IMiD-containing regimen, DRd showed clear advantages in survival and response outcomes compared with other IMiD-containing regimens.

Kommentare zum Review

• Detaillierte Informationen zum Bayes-Verfahren fehlen (u.a. keine Angabe zu den verwendeten Priors)



Sun Z et al., 2017 [18].

Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of triplet versus doublet combination therapies in RRMM.

Methodik

Population:

patients with previously treated RRMM

Intervention:

triplet combination therapy

Komparator:

doublet combination therapy

Endpunkte:

OS, PFS, ORR, CR, Very good partial response (VGPR) and safety

Recherche/Suchzeitraum:

• 05/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

• 5-item Jadad score including randomization, blinding, withdrawals

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

• 5 RCTs

Charakteristika der Studien

Moreau et al., 2016 (TOURMALINE; N=722)

- Intervention: Ixazomib 4mg + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg
- Control: Placebo + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg

Stewart et al., 2015 (ASPIRE, N=792)

- Intervention: Carfilzomib 20mg/m² + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg
- Control: Lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg

Lonial et al., 2015 (ELOQUENT-2; N=646)

- Intervention: Elotuzumab 10 mg/kg + lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg
- Control: Lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg

San-Miguel et al., 2014 (PANORAMA1, N=768)

- Intervention: Panobinostat 20mg + bortezomib 1.3mg/m² + dexamethasone 20mg
- Control: Placebo + bortezomib 1.3mg/m² + dexamethasone 20mg



Garderet et al., 2012 (MMVAR, N=269)

- Intervention: Bortezomib 1.3mg/m² + thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg
- Control: Thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg

<u>Patientencharakteristika</u>

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)		Bortezomib (69%), Carfilzomib (<1%)	224 (62%)	97 (27%)	39 (11%)			
(10011111111111)	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%)
(111101111111)	Control	141 (37%)	235 (62%)	5 (1%)	Bortezomib (42%), lenalidomide (22%) Thalidomide (49%)	198 (52%)	108 (28%)	75 (20%)
Garderet et al. (2012) (MMVAR)	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.

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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 Elotuzumb 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; I²=0%) (data from 3 studies)
- PFS: HR (0.68, 95%CI: 0.62–0.74, I²=0%)
- ORR: (1.19 (95%CI:1.10-1.27; (I²= 61.4%,)
- 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)

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

Disadvantage of Triplet-therapies in AE Grade ≥ 3 and Thrombozytopenie Grade ≥ 3

Anmerkung/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

Kommentare zum Review

- Inclusion of 2nd und 3rd line therapies
- Safety data of individual trials not reported



Shah et al., 2018 [17].

Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials.

Fragestellung

We analysed efficacy of Carf in RRMM patients and performed various subgroup analyses to understand effects of different doses of Carf (high vs. standard) and regimens (monotherapy vs. combination) into response rates as well as adverse events. We also performed subgroup analyses to evaluate efficacy of Carf in high risk cytogenetics and different ISS stages. Furthermore, we analyzed commonly reported adverse events including cardiotoxicity with respect to different doses of Carf.

Methodik

Population:

• patients who relapsed after receiving ≥ 1 previous lines of therapy which usually included Bort, Len and/or Thal.

Intervention:

carfilzomib

Komparator:

nicht spezifiziert

Endpunkte

- OS,
- PFS, the median duration of treatment, median time to overall response, the median duration of overall response
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- search of PubMed, Web of Science, and clinical trial registry, keine expliziten Angaben zum Suchzeitraum
- We also searched abstracts from American Society of Clinical Oncology and American Society of Hematology conferences.
- included only prospective trials published prior to January 2017

Qualitätsbewertung der Studien

Cochrane Collaboration's tools

Ergebnisse

Anzahl an Studien:

• 14 (3 RCT with 2036 enrolled patients; 11 single-arm studies)

Charakteristika der Studien

Hier Darstellung auf RCTs beschränkt



Author, Year	Regimen used	Carf dosing (mg/m²)	Median age (years)	Patients analyzed, n
Dimopoulos MA et al., 2016	Carf, Dexa	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 56	65	464
(ENDEAVOR)	Bort, Dexa		65	465
Hajek R et al., 2017 (FOCUS)	Carf	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 27	63	157
	Pred or Dexa		66	158
Stewart AK et al., 2015 (ASPIRE)	Carf, Len, Dexa	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 27	64	396
	Len, Dexa		65	396

Qualität der Studien:

 Among the RCTs, the risk of selection bias and attrition bias were low while performance bias, detection bias, and reporting bias were unclear as per Cochrane Collaboration's tools.

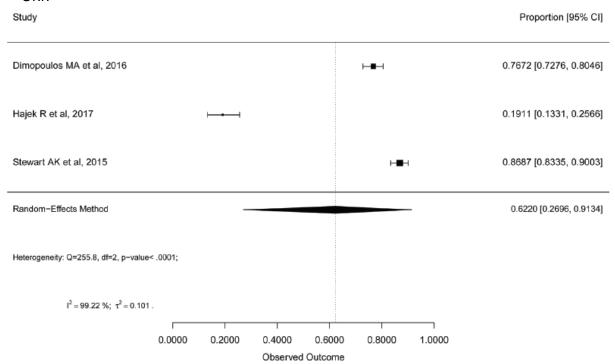
Studienergebnisse: (nur RCTs)

• OS: median OS in Carf groups varied from 10–47.6 months

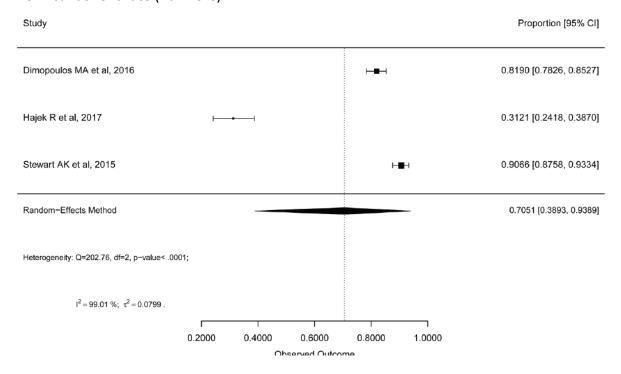
Author, Year	Median OS (mos)
Dimopoulos MA et al., 2016	47.6
(ENDEAVOR)	24.3
Hajek R <i>et al.</i> , 2017 (FOCUS)	10.2
	10
Stewart AK et al., 2015 (ASPIRE)	NA
	NA



ORR



• Clinical benefit rate (nur RCTs)





AE
 Table 5: Odds ratio (OR) calculations for common adverse events comparing events in Carf versus control groups from phase III trials

Adverse events	No. of trials	Total events, N	Total pts, N	I ² statistics	OR (95% CI)	<i>P</i> -value
Hematological						
Anemia	3	336	2036	55.78	1.12 (0.78-1.62)	0.53
Thrombocytopenia	3	267	2036	8.72	1.16 (0.88-1.53)	0.28
Neutropenia	2	250	1107	60.47	0.93 (0.50-1.74)	0.81
Non-hematological						
Neuropathy	3	70	2036	65.46	0.54 (0.18-1.65)	0.28
Renal toxicity	3	90	2036	56.46	1.85 (0.93-3.67)	0.07
Fatigue	2	112	1721	25.82	0.97 (0.62-1.51)	0.87
Diarrhea	2	80	1721	51.76	0.64 (0.33-1.27)	0.20
Nausea	2	13	1244	0	1.60 (0.51-4.99)	0.41
Upper respiratory infection	2	23	1721	0	2.28 (0.93–5.61)	0.07
Pyrexia	3	28	2036	0	4.13 (1.61–10.58)	0.001
Pneumonia	1	29	315	0	0.50 (0.22-1.11)	0.08
Cardiotoxicity	3	61	2036	0	2.04 (1.31-3.17)	0.002
Hypertension	3	64	2036	0	3.33 (1.98-5.60)	< 0.0001

Abbreviations: OR odds ratio: CI confidence interval

Fazit der Autoren

Carf produces significantly better responses with acceptable safety profile in RRMM patients. Combination regimens and higher dose Carf offers better response with no significant extra toxicity. Its efficacy is regardless of cytogenetics or disease stage. Incidences of cardiotoxicity and hypertension seem higher with Carf

Kommentare zum Review

- Ergebnisdarstellung für die Synopse auf RCTs (n=3) beschränkt.
- Keine Informationen zur Anzahl an Vortherapien im Review berichtet
- Effektschätzer nur für Response-Endpunkte berichtet, Daten zu OS nur deskriptiv berichtet
- Klinische Heterogenität bzgl. Intervention und Kontrolle zw. den Studien; Sehr hohe stat. Heterogenität zwischen den Studien; gepoolte Effektschätzer nicht vertrauenswürdig, Betrachtung der Einzelstudienergebnisse



3.4 Leitlinien

Mikhael J et al., 2019 [14].

Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations on the treatment of multiple myeloma to practicing physicians and others.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- · Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit: Col-Mangagement entsprechend der ASCO Conflict of Interest Policy; All funding for the administration of the project was provided by ASCO
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durchgeführt
- Konsensusprozess: informal consensus
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität geplant

Recherche/Suchzeitraum:

from 2005 through 2018

LoE/GoR

- Strength of evidence: The quality of the total body of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the Expert Panel's confidence in the available evidence.
- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each
 recommendation. This assessment is primarily based on the strength of the available
 evidence for each recommendation and it is an indication of the Expert Panel's
 confidence in its guidance or recommendation. However, where evidence is lacking, it
 also affords panels the opportunity to comment on the strength of their conviction and
 uniformity of their agreement that the recommendation represents the best possible
 current guidance.

Recommendations

TRANSPLANT-ELIGIBLE POPULATION

Clinical Question 1: What criteria are used to assess eligibility for ASCT?

• Recommendation 1.1. Patients should be referred to a transplant center to determine transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate)



• Recommendation 1.2. Chronologic age and renal function should not be the sole criteria used to determine eligibility for SCT (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Clinical Question 2 What are the options for initial therapy before transplant?

- Recommendation 2.1. The optimal regimen and number of cycles remain unproven.
 However, at least three to four cycles of induction therapy including an
 immunomodulatory drug, proteasome inhibitor (PI), and steroids are advised prior to
 stem-cell collection (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit
 outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.2. Up-front transplant should be offered to all transplant-eligible patients. Delayed initial SCT may be considered in select patients (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.3. Agents associated with stem-cell toxicity, such as melphalan and/or prolonged immunomodulatory drugs exposure (more than four cycles), should be avoided in patients who are potential candidates for SCT (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.4. Ample stem-cell collection (sufficient for more than one SCT) should be considered up front, due to concern for limited ability for future stem-cell collection after prolonged treatment exposure (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.5. The level of minimal response required to proceed to SCT is not
 established for patients receiving induction therapy; patients should be referred for SCT
 independent of depth of response (Type: evidence based; Evidence quality:
 intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.6. High-dose melphalan is the recommended conditioning regimen for ASCT (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.7. Tandem ASCT should not be routinely recommended (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit equals harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.8. Salvage or delayed SCT may be used as consolidation at first relapse for those not choosing to proceed to transplant initially (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.9. Allogeneic transplant for multiple myeloma is not routinely recommended but may be considered in select high-risk patients or in the context of a clinical trial (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, harm outweighs benefit; Strength of recommendation: strong).

Clinical Question 3: What post-transplant therapy should be recommended?

 Recommendation 3.1. Consolidation therapy is not routinely recommended but may be considered in the context of a clinical trial. For patients ineligible or unwilling to consider maintenance therapy, consolidation therapy for at least two cycles may be considered



(Type: evidence based; evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

- Recommendation 3.2. Lenalidomide maintenance therapy should be routinely offered
 to standard-risk patients starting at approximately day 90 to 110 at 10 to 15 mg daily
 until progression. A minimum of 2 years of maintenance therapy is associated with
 improved survival, and efforts to maintain therapy for at least this duration are
 recommended (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm;
 Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.3. For patients intolerant of or unable to receive lenalidomide, bortezomib maintenance every 2 weeks may be considered (Type: informal consensus/ evidence based; Evidence quality: low/intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation:moderate).
- Recommendation 3.4. For high-risk patients, maintenance therapy with a PI with or without lenalidomide may be considered (Type: informal consensus/evidence based; Evidence quality: low/intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate)
- Recommendation 3.5. There is insufficient evidence to make modifications to maintenance therapy based on depth of response, including MRD status (Type: informal consensus/evidence based; Evidence quality: low/ intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation:moderate)

TRANSPLANT-INELIGIBLE POPULATION

Clinical Question 5: What are the options for initial therapy in transplant ineligible patients?

- Recommendation 5.1. Initial treatment recommendations for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should be individualized based on shared decision making between physicians and patients. Multiple factors should be considered; disease-specific factors such as stage and cytogenetic abnormalities, and patient-specific factors including age, comorbidities, functional status, frailty status, and patient preferences should also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.2. Initial treatment of patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should include t minimum a novel agent (immunomodulatory drugs or PI) and a steroid if possible (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.3. Triplet therapies for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible, including bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, should be considered. Daratumumab plus bortezomib plus melphalan plus prednisone may also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.4. Physicians/patients should balance the potential improvement in response and disease control with a possible increase in toxicity. Initial dosing should be individualized based on patient age, renal function, comorbidities, functional status, and frailty status. Subsequent dosing may be tailored based on initial response and tolerability (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 5.5. Continuous therapy should be offered over fixed-duration therapy when initiating an immunomodulatory drugs or PI-based regimen (Type:



evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

RELAPSED DISEASE

(Anmerkung: auch Evidenz zur Behandlung refraktärer Patienten berücksichtigt)

Clinical Question 7: What factors influence choice of first relapse therapy?

- Recommendation 7.1. Treatment of biochemically relapsed myeloma should be individualized. Factors to consider include patient's tolerance of prior treatment, rate of rise of myeloma markers, cytogenetic risk, presence of comorbidities (ie, renal insufficiency), frailty, and patient preference. High-risk patients as defined by high-risk cytogenetics and early relapse post-transplant/initial therapy should be treated immediately. Close observation is appropriate for patients with slowly progressive and asymptomatic relapse (Type: informal consensus/evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.2. All clinically relapsed patients with symptoms due to myeloma should be treated immediately (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 7.3. Triplet therapy should be administered on first relapse, though
 the patient's tolerance for increased toxicity should be considered. A triplet is defined
 as a regimen with two novel agents (PIs, immunomodulatory drugs, or monoclonal
 antibodies) in combination with a steroid (Type: evidence based; Evidence quality: high,
 benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong),

Hintergrundinformationen: siehe Anhang

- Recommendation 7.4. Treatment of relapsed multiple myeloma may be continued until disease progression. There are not enough data to recommend risk-based versus response-based duration of treatment (such as MRD) (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.5. Prior therapies should be taken into consideration when selecting
 the treatment at first relapse. A monoclonal antibody—based regimen in combination
 with an immunomodulatory drug and/or PI should be considered. Triplet regimens are
 preferred based on tolerability and comorbidities (Type: evidence-based; Evidence
 quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
 Hintergrundinformationen: siehe Anhang
- Recommendation 7.6. ASCT, if not received after primary induction therapy, should be offered to transplant eligible patients with relapsed multiple myeloma. Repeat SCT may be considered in relapsed multiple myeloma if progression-free survival after first transplant is 18 months or greater (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: weak).

Clinical Question 8: How does risk status influence therapy in myeloma (newly diagnosed and relapse)?

 Recommendation 8.1. The risk status of the patients should be assessed using the Revised International Staging System for all patients at the time of diagnosis (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong). Recommendation



- 8.2. Repeat risk assessment at the time of relapse should be performed and should include bone marrow with fluorescence in situ hybridization for myeloma abnormalities seen with progression, including 17p and 1q abnormalities. Fluorescence in situ hybridization for primary abnormalities (translocations and trisomies), if seen in the initial diagnostic marrow, does not need to be repeated (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.3. Assessment of other risk factors such as renal insufficiency, age, presence of plasma cell leukemia/circulating plasma cells, extramedullary disease, and frailty, should also be considered/ performed (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.4. In patients with genetic high-risk disease, a triplet combination of PI, immunomodulatory drug, and a steroid should be the initial treatment, followed by one or two ASCTs, followed by a PI based maintenance until progression (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong). Recommendation
- 8.5. In patients with renal insufficiency, drugs should be modified based on renal clearance (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.6. In patients with plasma cell leukemia or extramedullary disease, cytotoxic chemotherapy may have a role (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

National Collaborating Centre for Cancer, 2016 (last updated: 2018) [15].

Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35. Full guideline February 2016.

Leitlinienorganisation/Fragestellung:

This guideline covers the diagnosing and managing of myeloma (including smouldering myeloma and primary plasma cell leukaemia) in people aged 16 and over. It aims to improve care for people with myeloma by promoting the most effective tests and treatments for myeloma and its complications.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durchgeführt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

• Up to 8th June 2015



Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

• 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.

GoR:

- '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.

Table 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description	
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate	
Very low	Any estimate of effect is very uncertain	

All procedures were fully compliant with NICE methodology as detailed in the 'NICE guidelines manual' (NICE 2012).

Sonstige methodische Hinweise:

Die LL enthält zudem Empfehlungen aus NICE technology appraisals (TA), die nicht im Rahmen der LL-Entwicklung abgeleitet wurden. Sie wurden in Übereinstimmung mit den NICE-Guidelines zur Entwicklung klinischer Leitlinien in diese Leitlinie aufgenommen Die TA unterliegen einer regelmäßigen Aktualisierung.

Recommendations

Please note: NICE has a suite of technology appraisal guidance on myeloma either published or in development. These published technology appraisals (TA)cover NICE's position in relation to primary disease treatment, salvage therapy for relapsed myeloma and consolidation/maintenance therapy after primary management. The recommendations in this guideline complement the existing technology appraisals, giving further guidance in addition to the technology appraisals where myeloma-related subgroups are not included.

6.1.1 First autologous stem cell transplantation

- Consider using frailty and performance status measures that include comorbidities to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.
- Do not use age or the level of renal impairment alone to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.

Evidence: low-moderate quality of evidence

6.1.2 Allogeneic stem cell transplantation

- Take into account that only a small number of people with myeloma are suitable for allogeneic stem cell transplantation.
- When assessing whether people with myeloma are suitable for an allogeneic stem cell transplant, take into account:



- o whether the person has chemosensitive disease
- o how many previous lines of treatment they have had
- o whether a fully human leukocyte antigen (HLA) matched donor is available
- how graft-versus-host disease (GvHD) and other complications may get worse with age
- the risk of higher transplant-related mortality and morbidity, versus the potential for long-term disease-free survival
- o improving outcomes with other newer treatments
- o the person's understanding of the procedure and its risks and benefits.
- Consider allogeneic stem cell transplantation as part of a clinical trial if one is available Evidence:

The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability, adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether allogeneic stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients.

No evidence was identified for the outcomes treatment related morbidity, health-related quality of life, adverse events, patient reported outcome measures and patient/carer/family acceptability

When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression free survival to be the most important quality of the evidence was very low to low for all outcomes

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) [...]
- People currently receiving bortezomib monotherapy who do not meet the criteria in the recommendation above should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

Evidence: see TA 129 Bortezomib, NICE 2007 (www.nice.org.uk/TA129), 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

- Offer a second autologous stem cell transplant to people with relapsed myeloma who are suitable and who have:
 - o completed re-induction therapy without disease progression and
 - had a response duration of more than 24 months after their first autologous stem cell transplant.
- Consider a second autologous stem cell transplant for people with relapsed myeloma who are suitable and who have:



- o completed reinduction therapy without disease progression and
- o had a response duration of between 12 and 24 months after their first autologous stem cell transplant.
- Be aware that people with relapsed myeloma are more likely to be suitable for a second autologous stem cell transplant if they have:
 - o had a good response to the first autologous stem cell transplant
 - o a lower International Staging System (ISS) stage
 - o not had many prior treatments
 - o good overall fitness, based on resilience, frailty and performance status
 - o no adverse fluorescence in-situ hybridisation (FISH) results.

Evidence:

The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression-free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability, adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether second autologous stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients with relapsed/refractory myeloma.

Of these, evidence was identified for overall survival and progression-free survival. Evidence was also reported for time to progression in one study. When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression-free survival to be the most important as these are most clinically meaningful.

There was moderate quality evidence for time to progression and very low to moderate quality evidence for overall survival and progression free survival.

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: based on TA 171 Lenalidomid, NICE 2009; www.nice.org.uk/TA171

- People currently receiving lenalidomide for the treatment of multiple myeloma, but who
 have not received two or more prior therapies, should have the option to continue
 therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.
- Pomalidomide, in combination with dexamethasone, is not recommended within its marketing authorisation for treating relapsed and refractory multiple myeloma in adults who have had at least 2 previous treatments, including lenalidomide and bortezomib, and whose disease has progressed on the last therapy

Please Note: guidanceTA338 has been updated and replaced by <u>NICE technology</u> appraisal guidance 427. (https://www.nice.org.uk/guidance/ta427):

 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, after 3 previous treatments including both lenalidomide and bortezomib, only when the company provides pomalidomide with the discount agreed in the patient access scheme.

Information regarding genetic abnormalities

Based on NICE TA 338 (www.nice.org.uk/TA338)

• **FISH:** Thirty four studies were identified that investigated the prognostic value of FISH. Thirty one studies examined genetic abnormalities in newly diagnosed myeloma patients



and determined the prognostic impact of these genetic abnormalities on patient survival (PFS and/or OS) and three studies examined genetic abnormalities in smouldering myeloma patients and determined the prognostic impact of these genetic abnormalities on time to progression to active myeloma.

The most common genetic abnormalities assessed were: t(11;14), t(4;14), t(14;16), del(17p), del(13q), del(1p), 1q gains, del(p53) and hyperdiploidy.

(...) The Guideline Committee noted that the evidence had shown the standard risk abnormalities t(11;14) and hyperdiploidy were markers of not having high-risk disease. Because they indicate standard as opposed to high-risk disease, the group made a recommendation to consider the use of FISH to identify these markers as knowing this information can be helpful in discussing prognosis with patients.



4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2021) am 11.03.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	(multiple OR (plasma NEXT cell)):ti,ab,kw
3	(myeloma OR myelomas):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
6	{OR #1, #4-#5}
7	#6 with Cochrane Library publication date from March 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.03.2021

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	(("Kahler Disease*"[tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR



	bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab]) OR research*[tiab])) OR (((((((((((((HTA[tiab])) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]))) OR ((((review*[tiab])) OR overview*[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMedam 11.03.2021

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	(("Kahler Disease*"[tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
8	(((#7) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])



Referenzen

- Arcuri LJ, Americo AD. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. Ann Hematol 2021;100(3):725-734.
- 2. **Ball S, Behera TR, Anwer F, Chakraborty R.** Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Hematol 2020;99(6):1265-1271.
- 3. **Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, et al.** A comparison of the efficacy of immunomodulatory-containing regimens in relapsed/refractory multiple myeloma: A network meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18(3):163-173.
- 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 Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) vom 04. März 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 12.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4731/2021-03-04 AM-RL-XII Belantamab-Mafodotin D-582.pdf.
- 5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Dezember 2016 Elotuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-238/2016-12-01 Geltende-Fassung Elotuzumab D-232.pdf.
- 6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. April 2020 Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-496/2020-04-02 Geltende-Fassung Elotuzumab nAWG D-490.pdf.
- 7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Dezember 2019 Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-467/2019-12-05 Geltende-Fassung Pomalidomid D-456.pdf.



- 8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 / 5. September 2019 / 05.11.2020 Ixazomib [online]. Berlin (GER): GBA; 2020. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4532/2020-11-05 AM-RL-XII Ixazomib D-272.pdf.
- 9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 Carfilzomib [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-308/2018-02-15 Geltende-Fassung Carfilzomib D-302.pdf.
- 10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 Daratumumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-307/2018-02-15 Geltende-Fassung Daratumumab D-310.pdf.
- 11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 Panobinostat [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-193/2016-03-17 Geltende-Fassung Panobinostat D-180.pdf.
- 12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 Pomalidomid [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-194/2016-03-17 Geltende-Fassung Pomalidomid D-193.pdf.
- 13. **Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Djulbegovic B, et al.** Evaluation of daratumumab for the treatment of multiple myeloma in patients with high-risk cytogenetic factors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2020;6(11):1-8.
- 14. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.**Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2019;37(14):1228-1263.
- 15. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. 10.2018. London (GBR): National Institute for Health and Care Exellence



- (NICE); 2016. [Zugriff: 11.03.2021]. (NICE Guideline; Band 35). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277.
- 16. **Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I.** Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd010816. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010816.pub2.
- 17. **Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, et al.** Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials. Oncotarget 2018;9(34):23704-23717.
- 18. **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.
- 19. **Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al.** A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. Leuk Lymphoma 2019;60(1):151-162.



Anhang

Mikhael J et al (2019) [14] Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.

<u>Hintergrundinformationen</u>

 zu Recommendation 7.3. "Triplet therapy should be administered on first relapse, though the patient's tolerance for increased toxicity should be considered. A triplet is defined as a regimen with two novel agents (PIs, immunomodulatory drugs, or monoclonal antibodies) in combination with a steroid.":

Literature review and clinical interpretation. The treatment of relapsed multiple myeloma is complex and does not have a simple algorithm. When available, clinical trials are preferred and should be considered at every phase of treatment.

On first relapse, the choice of therapy should take into account patient-related, disease-related, as well as treatment-related factors. For patients who are fit, triplet is generally recommended over doublet therapy due to improved clinical outcomes. Triplet therapy is defined as containing two novel agents plus steroids. Novel agents include immunomodulatory drugs such as lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide; PI such as ixazomib, bortezomib, or carfilzomib; and monoclonal antibodies such as daratumumab and elotuzumab. Doublet therapy is defined as one novel agent with steroids. Multiple randomized studies^{53,55,58,95,107,112} as well as meta-analyses^{10,17,21,26,31} have shown that triplets are more effective than doublet combinations in improving PFS, overall response rate, and/ or OS, even in older adult patients.⁵⁸ In fact, the US Food and Drug Administration (FDA) approval of multiple recent drugs such as daratumumab,55,107 elotuzumab,53 carfilzomib.58 ixazomib.95 and panobinostat112 have been based on the improved PFS of these drugs used in triplet combinations versus doublets in relapsed and/or refractory myeloma. Data suggest that even the use of alkylating agents as part of triplet therapy yields better outcomes than doublets.75 Although triplet therapy offers better clinical outcomes, toxicity appears increased in triple versus doublet therapy, 17,21,26,31,58 and this must be considered when selecting therapy. For some patients, prior toxicity may result in the selection of doublet versus triplet therapy. The ENDEAVOR trial (ClinicalTrialos.gov identifier: NCT01568866) demonstrated the superiority of the doublet carfilzomib plus dexamethasone to bortezomib plus dexamethasone in both PFS and OS52 in relapsed multiple myeloma. In subgroup analyses, carfilzomib, dexamethasone was superior to bortezomib, dexamethasone regardless of cytogenetic risk,44 number of prior therapy lines, 94 or prior exposure to bortezomib or lenalidomide. 94 Overall, the selection of doublet versus triplet therapy should be individualized.



The best triplet or how to sequence triplet or doublet therapy in the relapse or refractory setting remains unclear. Published RCTs in relapsed myeloma comparing individual triplets or novel agents in triplet combination are lacking. Several network meta-analyses have been performed to ascertain which combination or type of novel agent was more efficacious, with variable results and no obvious conclusion. 9,10,24,31,60 Because the optimal sequence of therapies is unknown and most patients receive between two to more than 10 lines of therapy for relapsed disease, the general strategy has been to use all approved drugs in rational sequential combinations (ie. immunomodulatory drug plus PI plus steroid followed by second-generation immunomodulatory drug plus monoclonal antibody plus steroid followed by second-generation PI plus alkylator plus steroid, and co on)

Although clinical trials are preferred at all treatment time points, as patients become multiply relapsed and resistance develops to immunomodulatory dugs, PI, and antibodies, referral for a novel clinical trial can be considered. In addition, the use of chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, melphalan, or panobinostat¹¹² may also be considered.

• Zu Recommendation 7.5. "Prior therapies should be taken into consideration when selecting the treatment at first relapse. A monoclonal antibody—based regimen in combination with an immunomodulatory drug and/or PI should be considered. Triplet regimens are preferred based on tolerability and comorbidities.":

Literature review and clinical interpretation. In the past decade, there has been tremendous progress in the treatment of multiple myeloma, with a number of agents/combinations being approved by the FDA, including monoclonal antibodies (daratumumab, elotuzumab), histone deacetylase inhibitors (panobinostat), PIs (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), and immunomodulatory drugs (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide) along with historical alkylators and anthracyclines. This wealth of treatment options makes it challenging for the treating clinician to select which drugs to use, as well as when to use them and in what order.

In general, these regimens are tried sequentially based on many factors, including availability, prior therapy, and toxicity profile, as there are no randomized trials available to guide specific treatment sequences.



In the 2017 Journal of Clinical Oncology article by van Beurden-Tan et al,⁹ they aimed to synthesize all efficacy evidence, enabling a comparison of all current treatments for relapsed multiple myeloma. They combined evidence from 17 phase III RCTs, including 16 treatments. Of 16 treatment options, the combination of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone was the best option in terms of both ranking and probability of being the best treatment. All three best-treatment options are triple-combination regimens, and all are in combination with lenalidomide and dexamethasone (with daratumumab, carfilzomib, or elotuzumab). This is in line with earlier observations that triplet combinations are better than doublets⁹ and are preferred if tolerated as outlined above.

Prior treatments are important in deciding which regimen will be used. Patients who relapse more than 1 year after their treatment will likely respond to a repeat course of the previous therapy. If patients relapse during therapy or within 1 year of completing therapy, they are considered less sensitive to these agents and should be treated accordingly. For example, in patients progressing on lenalidomide maintenance therapy, salvage therapy with bortezomib and a monoclonal antibody can be considered. In bortezomib-refractory cases, lenalidomide with monoclonal antibody can be used. In double-refractory cases, pomalidomide combinations with monoclonal antibodies or cyclophosphamide options.

This is particularly important in high-risk patients. Lui et al²⁰⁹ performed a meta-analysis in relapsed multiple myeloma including patients with del(17p). Thirteen prospective studies were evaluated involving 3,187 patients with multiple myeloma and 685 with del (17p). The authors concluded that combined therapy (triplets and doublets) with second-generation PIs, monoclonal antibodies, and immunomodulatory drugs are associated with improved outcomes in patients with del (17p).

Evidenztabellen im Supplement der Publikation abgebildet

Stand: 16.07.2021

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten

 die bereits mit den drei Hauptwirkstoffklassen behandelt wurden (mindestens ein immunmodulatorisches Arzneimittel, ein Proteasom-Inhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper) und refraktär gegenüber der letzten Therapielinie sind

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch ausgesprochen heterogene Krebserkrankung. Erstes Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen bzw. der Vermeidung des Entstehens neuer Krankheitsfolgen. Dies erfolgt unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Bislang ist das MM meist eine inkurable Erkrankung, die Therapie ist überwiegend eine kontinuierliche Therapie.

Das Kollektiv der Patienten, die mindestens drei vorherige Therapien einschl. einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, ist heterogen. Das ist zum einen durch die biologische und klinische Vielfalt der Grundkrankheit, zum anderen durch die Erfahrungen aus den vorherigen Therapien bedingt.

Grundsätzlich ist die Prognose der Patienten trotz der Fortschritte, die in den vergangenen Jahren in der Behandlung erzielt wurden, eingeschränkt. Patienten, die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär sind, haben eine Überlebensprognose von unter 10 Monaten. Es besteht weiterhin ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe.

Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der neuen Arzneimittel (Belantamab Mafodotin, Elotuzumab, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Selinexor). Bei fortgeschrittenen Rezidiven können auch konventionelle Zytostatika (Bendamustin, liposomales Doxorubicin) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden.

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz [1]. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MRtomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [3, 4].

Erstes Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Ergebnisse und möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie. und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Patienten, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patienten, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Dies betrifft vor allem die Etablierung der immunmodulatorischen Substanzen in der Erstlinienbehandlung und nun auch die rasche Implementierung von Daratumumab in der ersten Therapielinie.

Stand: 16.07.2021

Da dies bis vor in jüngster Zeit die Schlüsselsubstanzen der Rezidivtherapie waren, hat deren Anwendung in der Erstlinientherapie für die Gestaltung der Rezidivbehandlung besondere Bedeutung.

Darüber hinaus hat sich die Nomenklatur aktuell geändert: Noch vor 2 Jahren wurde eine Therapie nach Bortezomib und einem Immunmodulator als Drittlinientherapie bezeichnet. Durch die Integration der Kombinationen Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason und Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason in den Standard der Erstlinientherapie muss die frühere Drittlinientherapie jetzt als Zweitlinientherapie bezeichnet werden. <u>Transparenter</u> ist hier eine Beschreibung der Art der Vortherapien bzw. ihre Definition anhand der Substanzklassen anstelle einer formalen Definition.

Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, dem phänotypischen Bild des Rezidivs, der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweitoder Drittlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus einer anderen oder der derselben Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst.

Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Arzneimittel sind in der Regel wirksamer als Zweifachkombinationen. Aktuell stehen mehrere gleichwertige, in der Regel in randomisierten Phase III Studien etablierte Kombinationstherapien zur Verfügung. Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl der Zweitlinientherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, i. e. Dauer und Tiefe der Remission sowie Verträglichkeit.

Wichtig ist auch die Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Studien und die Tiefe der bisherigen Informationen. So gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für die erneute Wirksamkeit von Daratumumab nach Vortherapie mit Daratumumab oder von Isatuximab nach Daratumumab. Auch gibt es Hinweise auf eine eingeschränkte Wirksamkeit von Lenalidomid in den verschiedenen Kombination nach einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie.

Die aktuellen Daten für wirksame Therapien nach Vorbehandlung mit einer immunmodulierenden Substanz, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper können folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge):

- o Immunmodulierende Substanzen können in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Pomalidomid.
- Proteasom-Inhibitoren k\u00f6nnen ebenfalls in einer sp\u00e4teren Therapielinie erneut eingesetzt werden, pr\u00e4ferenziell ein anderes Pr\u00e4parat, z. B. Carfilzomib oder Ixazomib.
- Wiederholung der Induktions- und Konsolidierungstherapie aus der Erstlinientherapie bei Patienten mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit; als Orientierung ist eine Remissionsdauer von >2 Jahren geeignet.

Neue, in dieser Indikation zugelassene Substanzen und Kombinationen sind (alphabetische Reihenfolge):

 Belantamab Mafodotin führte in einer Phase-II-Studie bei Patient*innen mit Refraktärität auf mindestens einen Proteasom-Inhibitor, eine immunmodulierende Substanz und einen Anti-CD38-Antikörper zu einer Remissionsrate von 32% mit einer medianen Remissionsdauer von 11 Monaten [5].

- Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason führte gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [6].
- Isatuximab führte bei Patient*innen mit mindestens zwei Vorbehandlungen, darunter einem Proteason-Inhibitor und einem Immunmodulator, in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [7].
- Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason führte gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [8].
- Panobinostat führte in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien, nicht der Gesamtüberlebenszeit [9].
- Pomalidomid führte in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber einer hochdosierten Dexamethason-Therapie zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate [10]. Die zusätzliche Kombination mit Cyclophosphamid steigert die Ansprechrate, aber auch die hämatologische Toxizität.
- Selinexor führte bei Patient*innen nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 25,3% und einem Median der Remissionsdauer von 4 Monaten [11].
- Selinexor/Bortezomib/Dexamethason führte bei Patient*innen nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 25,3% und einem Median der Remissionsdauer von 4 Monaten [12].
- Zytostatika: Wirksame ,klassische' Zytostatika sind Bendamustin [13], Cyclophosphamid, Doxorubicin [14] und Melphalan, jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen. Dazu gehören auch Therapieregime wie z.B. Bendamustin + Velcade/Bendamustin + Carfilzomib, VDT PACE oder DCTP, vor allem bei extramedullärer Manifestation.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der o.g. Indikation die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja

Die unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen sind im Vorschlag einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes abgebildet.

Referenzen

- 1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom
- 2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx096
- 3. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5

- 4. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Sco Clin Oncol Educ Book 35:e418-e423, 2016. DOI: 10.14694/EDBK_159009
- 5. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 21:207-221, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0
- 6. Dimopoulos M, Dytfeld D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 379:1811-1822, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1805762
- 7. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 397:2361-2371, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4
- 8. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al.: Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multe myeloma. N Engl J Med 374:1621-1634, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282
- San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol 15:1195-1206, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70440-1
- Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:781-794, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4
- 11. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. N Engl J Med 381: 727–738, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1903455
- 12. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 396:1563-1573, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32292-3
- 13. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol 132:205-212, 2006. DOI: 10.1007/s00432-005-0074-4
- 14. 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. 25:3892–3901, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.5460