

Zusammenfassende Dokumentation

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

Daratumumab

Vom 15. September 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	26
4.	Verfahrensablauf.....	26
5.	Beschluss	28
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	46
B.	Bewertungsverfahren	59
1.	Bewertungsgrundlagen	59
2.	Bewertungsentscheidung.....	59
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
2.2	Nutzenbewertung	59
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	60
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	61
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	65
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	66
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	66
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	68
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	68
5.2	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA	108

5.3	Stellungnahme der Takeda GmbH	115
5.4	Stellungnahme der Stemline Therapeutics Switzerland GmbH.....	126
5.5	Stellungnahme der Amgen GmbH	131
5.6	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	140
5.7	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	156
5.8	Stellungnahme der des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	160
5.9	Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG	165
D.	Anlagen	185
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	185
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	197

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Daratumumab (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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Daratumumab (Darzalex) am 15. August 2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. Februar 2018 wurde für Patientenpopulation a (Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben) eine Befristung bis zum 1. Oktober 2021 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 17. Juni 2021 durch eine Befristung bis zum 1. April 2022 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Darzalex am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO am 31. März 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2022 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 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:

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.09.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason:

- 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

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

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

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

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

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Daratumumab Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Belantamab Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagene Autoleucel², Interferon alfa-2b, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalan Flufenamid², Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor² und Vincristin.

² Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

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 – Beschluss vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
 - Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
 - Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
 - Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 3. Februar 2022
 - Belantamab Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
 - Isatuximab - Beschluss vom 4. November 2021
 - Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
 - Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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.

a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

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.

Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid 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 Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen des G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib plus 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.

Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 für Patientinnen und Patienten nach mindestens

einer vorangegangenen Therapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

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.

In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie mit Beschluss des G-BA vom 21. April 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Die wissenschaftliche Datengrundlage ließ eine Quantifizierung nicht zu. Diese Kombinationstherapie kommt derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Die Kombinationstherapie aus Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Juni 2021 für Erwachsene sowohl nach einer Vortherapie als auch nach mind. zwei Vortherapien und mit Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie zugelassen. Mit Beschluss vom 3. Februar 2022 wurde vom G-BA für Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Diese Kombinationstherapie kommt derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

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 sowie auch Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason und die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, Selinexor, Idecabtagen Vicleucel sowie Ciltacabtagene Autoleucel² 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.

Mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 wurde in der Nutzenbewertung für die Kombinationstherapien Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason sowie mit Lenalidomid und Dexamethason jeweils ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib bzw. Lenalidomid jeweils in Kombination mit Dexamethason ausgesprochen. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 1. April 2022 befristet, die entsprechende erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf ist Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die

Kombinationen von Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib mit Dexamethason oder Lenalidomid mit Dexamethason oder Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen 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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die vorliegende Indikation hat der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 bereits eine Nutzenbewertung für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason durchgeführt. Der entsprechende Beschluss zur Nutzenbewertung wurde vom G-BA bezüglich der Patientenpopulation a) zeitlich befristet. Das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren stellt eine erneute Nutzenbewertung nach Ablauf dieser Befristung dar.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studien CASTOR und POLLUX vorgelegt. In der Dossierbewertung des IQWiG wurde darüber hinaus die Studie LEPUS als weitere, für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert.

Studie CASTOR

In der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie CASTOR wurde die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) gegenüber der Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason (Vd) verglichen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche zuvor mindestens eine Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten in der Studie waren im Mittel 64 Jahre alt. Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren 55 % bzw. 59 % männlich und etwa 61 % waren mit einer autologen Stammzelltransplantation vorbehandelt. Der größte Teil der Patientinnen und Patienten (76 % bzw. 79 %) wies ein multiples Myelom mit ISS-Stadium I oder II auf. Ungefähr die Hälfte der Patientinnen und Patienten war mit zwei oder mehr Therapien vorbehandelt.

Es wurden insgesamt 498 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme der Studie randomisiert (N = 251 DVd; N = 247 Vd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ISS-Stadium bei Screening (I, II oder III), Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) sowie einer vorangegangenen Bortezomib-Behandlung

(nein vs. ja). Hiervon erhielten 480 Patientinnen und Patienten die Studienmedikation (N = 243 DVd, N= 237 Vd).

Die derzeit noch laufende Studie wird an 117 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Amerika und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen September 2014 und September 2015.

Aus der Studie CASTOR liegen 3 Datenschnitte vor. Die zurückliegende Erstbewertung durch den G-BA wurde auf Basis des ersten und zweiten Datenschnitts (11. Januar 2016 und 30. Juni 2016) durchgeführt. Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung ist der finale Datenschnitt vom 28.06.2021 relevant, der präspezifiziert bei Erreichen von 320 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt wurde.

Studie POLLUX

In der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie POLLUX wurde Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) verglichen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche zuvor mindestens eine Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen.

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

Es wurden insgesamt 569 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 286 DRd; N = 283 Rd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ISS-Stadium bei Screening (I, II oder III), Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) sowie einer vorangegangenen Lenalidomid-Behandlung (nein vs. ja). Hiervon erhielten 564 Patienten die Studienmedikation (N = 283 DRd; N = 281 Rd). Die Behandlung erfolgte in 28-Tage-Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten von inakzeptabler Toxizität.

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

Aus der Studie POLLUX liegen 3 Datenschnitte vor. Die zurückliegende Erstbewertung durch den G-BA wurde auf Basis des ersten und zweiten Datenschnitts (7. März 2016 und 30. Juni 2016) durchgeführt. Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung ist der finale Datenschnitt vom 30.09.2021 relevant, der präspezifiziert bei Erreichen von 330 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt wurde.

Studie LEPUS

In der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie LEPUS wurde die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVD) gegenüber der Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason (Vd) verglichen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche zuvor mindestens eine Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen.

Es wurden insgesamt 211 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme der Studie randomisiert (N = 141 DVd; N = 70 Vd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ISS-Stadium bei Screening (I, II oder III), Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) sowie einer vorangegangenen Bortezomib-Behandlung (nein vs. ja).

Die seit Dezember 2017 laufende Studie wird an 27 Studienzentren ausschließlich in China und Taiwan durchgeführt.

Aus der Studie LEPUS liegen 2 Datenschnitte (1. bzw. 2. Interimsanalyse vom 7. Oktober 2019 bzw. 30. Juli 2021) vor. Der finale Datenschnitt ist nach 140 Todesfällen oder 3 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten geplant und liegt noch nicht vor.

Zur Relevanz der Studie LEPUS

Im Dossier zur Nutzenbewertung wurde die Studie LEPUS vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung nicht herangezogen, dass für die Studie noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien. Die Ergebnisse aus dem 1. Datenschnitt seien aufgrund der geringen Ereigniszahlen im Endpunkt Gesamtüberleben nicht relevant, die Ergebnisse des 2. Datenschnitts seien zu kurzfristig vor Dossiereinreichung verfügbar gewesen. Im Dossier wurden somit keine aufbereiteten Daten aus der Studie LEPUS vorgelegt.

Demgegenüber wurde die Studie LEPUS in der Dossierbewertung des IQWiG als für die Nutzenbewertung relevant erachtet. Laut IQWiG erfülle die Studie LEPUS die Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung und sei als relevante Studie im Anwendungsgebiet heranzuziehen. Zudem stamme der Studienbericht zum 2. Datenschnitt vom 11. Februar 2022, so dass nach Einschätzung des IQWiG eine Berücksichtigung der bisher vorliegenden Ergebnisse im Dossier möglich gewesen wäre.

Vor dem Hintergrund, dass sich im Studienbericht für den 2. Datenschnitt lediglich Daten zum Gesamtüberleben finden und darüber hinaus auch für den 1. Datenschnitt verwertbare Daten zu den Nebenwirkungen fehlen, wurde die Studie LEPUS in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; verfügbare Ergebnisse wurden jedoch ergänzend dargestellt. Angesichts der geringen Patientenzahl der Studie LEPUS sowie der Ähnlichkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zu den Ergebnissen der Studien CASTOR und POLLUX wurde in der IQWiG-Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die Ergebnisse aus der Studie LEPUS die Gesamtabwägung nicht infrage stellen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie LEPUS vorgelegt.

Vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie LEPUS denjenigen aus den Studien CASTOR und POLLUX ähneln und sich keine gegenläufigen Resultate abzeichnen, folgt der G-BA der Einschätzung des IQWiG dahingehend, dass die Studie LEPUS die Gesamtabwägung nicht infrage stellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Studie LEPUS jedoch aufgrund medizinischer Gesichtspunkte nicht herangezogen. Die medizinischen Gesichtspunkte bilden sich in den unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der asiatischen Studienpopulation insbesondere hinsichtlich der Vortherapien ab, auf welche auch seitens der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung hingewiesen wurde. So waren in der Studie LEPUS die Patientinnen und Patienten verglichen mit den Studien CASTOR und POLLUX stärker vorbehandelt. In der Studie LEPUS hatten ca. 72 % bereits zwei oder mehr Therapien erhalten gegenüber jeweils etwa 50 % in der Studie CASTOR bzw. POLLUX. Weiter hatten in der Studie LEPUS weniger Patientinnen und Patienten eine autologe Stammzelltransplantation als Vortherapie erhalten (etwa 20 % vs. 61 bzw. 63 %). Zudem wurden in der Studie LEPUS weitaus mehr Patientinnen und Patienten mit Thalidomid in der Vortherapie behandelt (etwa 80 % vs. ca. 50 bzw. 44 %). Diesbezüglich ist laut den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung vorgebrachten Einschätzungen der klinischen Experten von einer hohen Relevanz eines frühen und hochdosierten Einsatzes von Thalidomid für die fortlaufende Prognose auszugehen.

Zusammengefasst wird die Studie LEPUS aufgrund der genannten medizinischen Gesichtspunkte nicht herangezogen, und es wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die Studien CASTOR und POLLUX abgestellt.

Zur metaanalytischen Zusammenfassung der Studien CASTOR und POLLUX

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in den Studien CASTOR und POLLUX jeweils als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich im Rahmen der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit der Daratumumab-Kombinationstherapie wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war der primäre Endpunkt der CASTOR- und POLLUX-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien oder dem Tod jeglicher Ursache.

Das PFS war in beiden Studien im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.

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 Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt 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.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in den Studien CASTOR und POLLUX anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung, bestätigten dauerhaften Verbesserung, ersten Verschlechterung und bestätigten dauerhaften Verschlechterung jeweils um ≥ 10 Punkte vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein Unterschied zwischen der Daratumumab-Kombinationstherapie und einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Hinsichtlich der Symptomatik liegen somit weder positive noch negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

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

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung, bestätigten dauerhaften Verbesserung, ersten Verschlechterung und bestätigten dauerhaften Verschlechterung jeweils um ≥ 15 Punkte vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein Unterschied zwischen der Daratumumab-Kombinationstherapie und einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Auch hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien CASTOR und POLLUX mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung, bestätigten dauerhaften Verbesserung, ersten Verschlechterung und bestätigten dauerhaften Verschlechterung jeweils um ≥ 10 Punkte vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein Unterschied zwischen der Daratumumab-Kombinationstherapie und einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit weder positive noch negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In den Studien CASTOR und POLLUX traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.

Es lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Internationales Staging System (ISS)-Stadium“ für die schweren UE vor. Demnach ergab sich für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie. Für Patientinnen und Patienten in den ISS-Stadien II und III zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen folgende, relevante Unsicherheiten ins Gewicht.

Zum einen ging aus den im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten hervor, dass das vermehrte Auftreten schwerer Nebenwirkungen bei Patientinnen und Patienten im weniger schwerwiegenden Krankheitsstadium nicht den klinisch plausiblen Erwartungen entspricht. Es sei laut klinischen Experten keine weitere Arzneimittelstudie in der vorliegenden Indikation mit vergleichbaren Subgruppeneffekten bekannt.

Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ für keinen der weiteren Endpunkte der Studien und insbesondere nicht für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab. Bei der Interpretation der vorliegenden Effektmodifikation wird zudem berücksichtigt, dass keine gegenläufigen Effekte bei den Ergebnissen der verschiedenen ISS-Stadien vorliegen.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Für die spezifischen UE Erbrechen (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE), Diarrhö (PT, schwere UE) und Hypertonie (PT, schwere UE) zeigt sich in der

Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie.

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (anderswo nicht erfasst (ANE); HLT, schwere UE) zeigte sich in der Studie CASTOR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Dieser Endpunkt ist als spezifisches UE von Bortezomib nur für Patientinnen und Patienten, die mit Bortezomib behandelt wurden, von besonderem Interesse.

Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen wegen der negativen Effekte bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei den spezifischen UE ein Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie feststellen.

Gesamtbewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung des Erstbeschlusses des G-BA vom 15. Februar 2018 für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung Erwachsener mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Patientenpopulation a). Im Vergleich zu einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason liegen aus den Studien CASTOR und POLLUX Ergebnisse aus den jeweiligen finalen Datenschnitten zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit der Daratumumab-Kombinationstherapie gegenüber einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegen Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapie hinsichtlich des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. In Bezug auf schwerwiegende UE und Abbrüche wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Zusammenfassend steht eine deutliche Verbesserung angesichts der Verlängerung der Überlebenszeit einem Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE gegenüber.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der metaanalytischen Auswertung der Studien CASTOR und POLLUX auf Basis von zwei randomisierten, direktvergleichenden, offenen Langzeit-Phase-III-Studien. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird in den Studien ebenso als niedrig eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesign und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie aufgrund deutlicher Unterschiede im Fragebogenrücklauf zwischen den Studienarmen der beiden Studien wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum Gesundheitszustand, zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch eingestuft.

In der Erstbewertung von Daratumumab in dem vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Aussagesicherheit vorrangig aufgrund der geringen Ereigniszahlen und der damit verbundenen geringen Aussagekraft der Daten zum Gesamtüberleben in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Demgegenüber liegen für die vorliegende erneute Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der finalen Datenschnitte der Studien CASTOR und POLLUX aussagekräftige Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, welche auf langen Nachbeobachtungsdauern von ca. 6 Jahren basieren.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen auf Basis der metaanalytischen Auswertung der Studien CASTOR und POLLUX in die Kategorie „Beleg“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Daratumumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 15. Februar 2018. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) oder Bortezomib und Dexamethason (DVd) bei folgender Patientenpopulation:

a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bestimmt:

- 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

Der pharmazeutische Unternehmer legt die finalen Ergebnisse der randomisierten, offenen, kontrollierten Studien CASTOR und POLLUX vor, in denen DVd bzw. DRd mit einer Behandlung mit Bortezomib bzw. Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Vd bzw. Rd) verglichen wird. Für die vorliegende Bewertung wird eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DRd bzw. DVd, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik und den Gesundheitszustand sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich beim Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil von DRd bzw. DVd.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Daratumumab in Kombination mit Rd bzw. mit Vd auf Basis der metaanalytischen Auswertung der Studien CASTOR und POLLUX einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Vd bzw. Rd fest.

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

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

Dem Beschluss wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem letzten Beschluss zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie (Ixazomib (21. April 2022)) zugrunde gelegt.

Die Zahlen lagen bereits bei weiteren Beschlüssen zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie zugrunde (Beschlüsse zu Carfilzomib vom 15. Juli 2021, 15. Februar 2018; Erstbeschluss zu Daratumumab vom 15. Februar 2018 und Beschluss zu Elotuzumab vom 1. Dezember 2016).

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: 1. Juni 2022):

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

Gemäß den 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. August 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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 8</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23	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	<u>1. Jahr</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	<u>1. Jahr</u> 29 ³
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 9</u> 1 x alle 7 Tage	<u>1. Jahr</u> 21	1	<u>1. Jahr</u> 21

³ An 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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<u>Woche 10 - 24</u> 1 x alle 21 Tage <u>ab Woche 25</u> 1 x alle 28 Tage			
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 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)	53 ³
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben				
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
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
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12 <u>ab 5. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 84
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	<u>1. -12. Zyklus</u> 6	<u>1. Jahr</u> 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
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
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

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)⁴.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 mg

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
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> 29	<u>1. Jahr:</u> 29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 21	<u>1. Jahr:</u> 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben</u>					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	30 mg/m ²	57 mg	1 x 20 mg 1 x 50 mg	8	8 x 20 mg 8 x 50 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
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
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
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> 84	<u>1. Jahr:</u> 84 x 40 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	770 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr:</u> 30	<u>1. Jahr:</u> 60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u>	<u>1.- 2.</u> <u>Zyklus</u> <u>Tag 1, 8,</u> <u>15, 22</u> 28 mg <u>ab 3.</u> <u>Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u>	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52	<u>1. Jahr</u> 30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	40 mg	40 mg			
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 27 mg/m ²	1. Zyklus Tag 1, 2 38 mg <u>danach</u> 51,3 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38 mg <u>danach</u> 106,4 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 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 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	104,84 €	1,77 €	4,44 €	98,63 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	914,11 €	1,77 €	42,85 €	869,49 €
Dexamethason 40 mg ⁵	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €
Dexamethason 20 mg ⁵	10 TAB	32,38 €	1,77 €	0,00 €	30,61 €
Dexamethason 20 mg ⁵	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	801,89 €	1,77 €	44,90 €	755,22 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1 973,82 €	1,77 €	112,24 €	1 859,81 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	914,11 €	1,77 €	42,85 €	869,49 €
Dexamethason 8 mg ⁵	100 TAB	123,37 €	1,77 €	8,87 €	112,73 €
Dexamethason 20 mg ⁵	20 TAB	54,05 €	1,77 €	0,00 €	52,28 €
Dexamethason 20 mg ⁵	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €
Dexamethason 40 mg ⁵	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	104,84 €	1,77 €	4,44 €	98,63 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,88 €	1,77 €	85,68 €	1 470,43 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIF	201,30 €	1,77 €	10,52 €	189,01 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIF	581,36 €	1,77 €	31,56 €	548,03 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIF	1 151,46 €	1,77 €	63,13 €	1 086,56 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 15. August 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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

⁵ Festbetrag

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁶	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁷					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € ⁵ 50 x 40 mg	186,23 € [1,77 €; 0,00 €]	3,72 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 85,67 €
Paracetamol ⁸ 500 - 1 000 mg, oral	1,50 € 20 x 500 mg 1,06 € 10 x 1 000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € - 0,10 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 1,56 € - 2,23 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	16,32 € [1,77 €; 5,58 €]	6,53 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 150,14 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Prämedikation⁷					
Dexamethason 20 mg, oral	118,85 € ⁵ 50 x 40 mg	117,08 € [1,77 €; 0,00 €]	2,34 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 49,17 €
Paracetamol ⁸ 500 – 1 000 mg, oral	1,50 € 20 x 500 mg 1,06 € 10 x 1 000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € - 0,10 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 1,43 € - 2,04 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	16,32 € [1,77 €; 5,58 €]	6,53 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 137,09 €

⁶ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

⁷ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Januar 2022)

⁸ 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 ⁹	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben</u>					
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation¹⁰					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ⁵ 10 x 8 mg	17,86 € [1,77 €; 0,72 €]	1,78 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 53,58 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	16,32 € [1,77 €; 5,58 €]	6,53 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 195,84 €
Famotidin 20 mg, oral	20,15 € ⁵ 100 x 20 mg	17,66 € [1,77 €; 0,72 €]	0,18 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,30 €
Paracetamol ⁸ 500 – 1 000 mg, oral	1,50 € 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 2,04 € - 2,91 €-
	1,06 € 10 x 1 000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		

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.

⁹ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

¹⁰ Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Februar 2022)

¹¹ 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/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
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 Vergleichstherapie				
a) <u>Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben</u>				
Carfilzomib Daratumumab Lenalidomid	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 €

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 25. Juli 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. April 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 31. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. April 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Daratumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. April 2018	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. August 2022 30. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason))

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 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 1. September 2022 (BAnz AT 28.09.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 15. Februar 2018 (BAnz AT 15.03.2018 B3), zuletzt geändert durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juni 2021 (BAnz AT 02.07.2021 B3) zur Patientengruppe a) wie folgt geändert:

1. Vor Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird dem Abschnitt „Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Mai 2016):“ folgender Abschnitt angefügt:

„Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):

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.“

2. Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird wie folgt geändert:

a) In dem Abschnitt vor der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten:“ wird der Abschnitt nach dem Buchstaben a) durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

„a) Erwachsene 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
- oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

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

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen“

b) Der Abschnitt unter der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten“ wird wie folgt geändert:

aa) Die Angabe in der Fußnote 1 „¹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-40) und dem Addendum (A18-03), sofern nicht anders indiziert.“ wird durch folgende Angabe ersetzt: „¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-40), sofern nicht anders indiziert.“.

bb) Der Abschnitt nach dem Buchstaben a) wird durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

„a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil in dem Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie CASTOR (Datenschnitt: 28.06.2021):

Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studiendesign: randomisiert, offen, aktiv kontrolliert

Studie POLLUX (Datenschnitt: 30.09.2021):

Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studiendesign: randomisiert, offen, aktiv kontrolliert

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
CASTOR	251	49,6 [42,2; 62,3] 148 (59,0)	247	38,5 [31,2; 46,2] 171 (69,2)	0,74 [0,59; 0,92] 0,008 11,1 Monate
POLLUX	286	67,6 [53,1; 80,5] 153 (53,5)	283	51,8 [44,0; 60,0] 175 (61,8)	0,73 [0,58; 0,91] 0,005 15,8 Monate
Metaanalyse					0,74 [0,63; 0,86] < 0,001

Morbidität

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
CASTOR	251	16,72 [13,14; 19,38] 195 (77,7)	247	7,06 [6,21; 7,66] 209 (84,6)	0,31 [0,24; 0,39] < 0,0001 9,66 Monate

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
POLLUX	286	45,80 [34,14; 54,60] 181 (63,3)	283	17,51 [13,93; 20,83] 223 (78,8)	0,47 [0,38; 0,57] < 0,0001 28,29 Monate
Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung ^c					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue					
CASTOR	251	1,5 [1,5; 2,1] 180 (71,7)	247	2,1 [1,5; 2,9] 151 (61,1)	1,10 [0,88; 1,38] 0,379
POLLUX	286	1,9 [1,3; 2,0] 203 (71,0)	283	2,0 [1,9; 2,8] 193 (68,2)	1,08 [0,89; 1,33] 0,431
Metaanalyse					1,09 [0,94; 1,26] 0,266
Übelkeit und Erbrechen					
CASTOR	251	6,8 [5,0; 9,7] 133 (53,0)	247	n. e. [7,9; n. b.] 79 (32,0)	1,31 [0,98; 1,74] 0,069
POLLUX	286	13,0 [9,3; 16,9] 156 (54,5)	283	10,2 [5,8; 15,6] 145 (51,2)	0,89 [0,70; 1,12] 0,309
Metaanalyse					1,04 [0,87; 1,25] 0,677
Schmerzen					
CASTOR	251	3,5 [2,8; 4,0] 156 (62,2)	247	3,6 [2,8; 4,9] 125 (50,6)	1,04 [0,82; 1,33] 0,738
POLLUX	286	5,6 [3,8; 10,3] 176 (61,5)	283	5,6 [3,7; 7,5] 174 (61,5)	0,89 [0,72; 1,11] 0,298

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Metaanalyse					0,95 [0,81; 1,12] 0,566
Dyspnoe					
CASTOR	251	3,6 [2,8; 4,9] 145 (57,8)	247	2,9 [2,3; 4,3] 128 (51,8)	0,92 [0,72; 1,18] 0,512
POLLUX	286	4,7 [2,9; 6,6] 176 (61,5)	283	5,7 [3,8; 8,4] 168 (59,4)	1,02 [0,82; 1,26] 0,876
Metaanalyse					0,98 [0,83; 1,15] 0,766
Schlaflosigkeit					
CASTOR	251	2,4 [2,1; 3,5] 152 (60,6)	247	2,9 [2,1; 5,7] 118 (47,8)	1,08 [0,84; 1,39] 0,538
POLLUX	286	6,6 [4,7; 9,2] 163 (57,0)	283	3,8 [2,9; 5,8] 171 (60,4)	0,83 [0,67; 1,03] 0,092
Metaanalyse					0,93 [0,79; 1,09] 0,367
Appetitverlust					
CASTOR	251	5,0 [4,2; 6,9] 138 (55,0)	247	6,0 [4,6; 7,0] 109 (44,1)	1,06 [0,82; 1,38] 0,632
POLLUX	286	7,2 [4,9; 10,3] 170 (59,4)	283	9,6 [5,3; 14,1] 148 (52,3)	1,12 [0,90; 1,40] 0,317
Metaanalyse					1,09 [0,92; 1,30] 0,293

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Verstopfung					
CASTOR	251	8,8 [4,2; 16,6] 120 (47,8)	247	6,2 [4,5; n. b.] 100 (40,5)	1,01 [0,77; 1,33] 0,948
POLLUX	286	4,7 [2,9; 7,0] 162 (56,6)	283	3,3 [2,0; 5,7] 165 (58,3)	0,87 [0,70; 1,08] 0,214
Metaanalyse					0,92 [0,78; 1,09] 0,346
Diarrhö					
CASTOR	251	5,7 [4,2; 9,1] 141 (56,2)	247	6,6 [4,9; 10,1] 98 (39,7)	1,16 [0,89; 1,52] 0,284
POLLUX	286	5,7 [4,7; 7,6] 195 (68,2)	283	5,7 [4,6; 7,7] 190 (67,1)	0,90 [0,73; 1,11] 0,332
Metaanalyse					0,99 [0,84; 1,17] 0,916
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung)^d					
CASTOR	251	10,1 [5,6; 28,2] 115 (45,8)	247	6,4 [4,4; n. b.] 98 (39,7)	0,88 [0,66; 1,16] 0,366
POLLUX	286	11,2 [7,9; 21,1] 145 (50,7)	283	11,6 [8,9; 18,6] 129 (45,6)	1,02 [0,80; 1,30] 0,896
Metaanalyse					0,96 [0,80; 1,15] 0,647

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung^e					
Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitszustand					
CASTOR	251	3,5 [2,8; 6,1] 139 (55,4)	247	4,0 [2,9; 5,1] 118 (47,8)	0,97 [0,76; 1,25] 0,831
POLLUX	286	4,7 [2,9; 7,4] 169 (59,1)	283	4,7 [2,9; 7,5] 169 (59,7)	0,92 [0,74; 1,15] 0,463
Metaanalyse					0,94 [0,80; 1,11] 0,475
körperliche Funktion					
CASTOR	251	4,4 [3,6; 5,7] 154 (61,4)	247	4,3 [3,5; 5,9] 119 (48,2)	0,98 [0,76; 1,26] 0,889
POLLUX	286	6,0 [4,0; 8,6] 169 (59,1)	283	7,5 [5,6; 10,2] 162 (57,2)	1,01 [0,81; 1,26] 0,909
Metaanalyse					1,00 [0,84; 1,18] 0,971
Rollenfunktion					
CASTOR	251	2,3 [1,6; 2,9] 165 (65,7)	247	2,8 [2,1; 3,8] 131 (53,0)	1,18 [0,93; 1,49] 0,174
POLLUX	286	3,7 [2,8; 4,7] 195 (68,2)	283	3,1 [2,8; 4,7] 186 (65,7)	0,97 [0,79; 1,19] 0,770
Metaanalyse					1,06 [0,90; 1,23] 0,495

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
emotionale Funktion					
CASTOR	251	6,0 [4,5; 10,5] 131 (52,2)	247	4,9 [3,5; 7,1] 110 (44,5)	0,83 [0,64; 1,08] 0,169
POLLUX	286	6,6 [4,7; 11,4] 150 (52,4)	283	8,4 [4,9; 13,0] 143 (50,5)	1,04 [0,82; 1,31] 0,768
Metaanalyse					0,94 [0,79; 1,12] 0,492
kognitive Funktion					
CASTOR	251	3,5 [2,8; 4,2] 152 (60,6)	247	3,5 [2,3; 4,9] 124 (50,2)	0,95 [0,74; 1,21] 0,671
POLLUX	286	4,9 [3,8; 7,4] 192 (67,1)	283	4,7 [3,1; 6,6] 174 (61,5)	0,96 [0,78; 1,19] 0,703
Metaanalyse					0,96 [0,81; 1,12] 0,580
soziale Funktion					
CASTOR	251	2,9 [2,2; 3,6] 171 (68,1)	247	3,0 [2,2; 4,2] 130 (52,6)	1,12 [0,88; 1,42] 0,352
POLLUX	286	3,8 [3,0; 6,5] 181 (63,3)	283	2,9 [2,0; 4,6] 190 (67,1)	0,80 [0,65; 0,99] 0,038 0,9 Monate
Metaanalyse					0,93 [0,79; 1,08] 0,343

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
CASTOR	243	0,03 [0,03; 0,10] 241 (99,2)	237	0,3 [0,3; 0,5] 226 (95,4)	-
POLLUX	283	0,03 [n. b.] 282 (99,6)	281	0,2 [0,1; 0,3] 274 (97,5)	-
Metaanalyse					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
CASTOR	243	14,4 [6,7; 29,0] 134 (55,1)	237	n. e. 81 (34,2)	1,31 [0,98; 1,76] 0,071
POLLUX	283	14,3 [9,7; 17,5] 205 (72,4)	281	15,6 [11,8; 23,2] 148 (52,7)	1,08 [0,87; 1,35] 0,468
Metaanalyse					1,16 [0,97; 1,38] 0,102
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
CASTOR	243	1,2 [0,9; 1,2] 201 (82,7)	237	1,8 [1,2; 3,5] 151 (63,7)	1,40 [1,13; 1,75] 0,002 0,6 Monate
POLLUX	283	1,0 [0,7; 1,4] 262 (92,6)	281	3,4 [2,3; 4,7] 231 (82,2)	1,37 [1,14; 1,65] < 0,001 2,4 Monate
Metaanalyse					1,38 [1,20; 1,59] < 0,001
Effektmodifikation durch das Merkmal "ISS-Stadium"					
ISS-Stadium					

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
CASTOR					
Stadium I	98	1,4 [1,1; 3,0] 79 (80,6)	92	5,4 [2,1; n. b.] 45 (48,9)	1,77 [1,22; 2,58] 0,003 4,0 Monate
Stadium II	92	1,2 [0,7; 1,9] 76 (82,6)	97	1,3 [1,1; 2,9] 70 (72,2)	1,13 [0,81; 1,58] 0,462
Stadium III	53	0,5 [0,3; 0,7] 46 (86,8)	48	0,7 [0,5; 1,7] 36 (75,0)	1,39 [0,89; 2,15] 0,148
POLLUX					
Stadium I	136	0,8 [0,7; 1,8] 123 (90,4)	139	7,1 [3,7; 9,9] 107 (77,0)	1,66 [1,28; 2,16] < 0,001 6,3 Monate
Stadium II	93	1,4 [0,7; 2,7] 89 (95,7)	86	2,4 [1,5; 3,8] 74 (86,0)	1,05 [0,77; 1,44] 0,759
Stadium III	54	0,7 [0,7; 1,1] 50 (92,6)	56	1,2 [0,5; 2,3] 50 (89,3)	1,20 [0,81; 1,78] 0,369
					Interaktion: 0,019 ^h
Metaanalyse					
Stadium I					1,70 [1,37; 2,10] ^h < 0,001 ^h
Stadium II					1,09 [0,86; 1,37] ^h 0,476 ^h
Stadium III					1,28 [0,95; 1,72] ^h 0,099 ^h

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion					
CASTOR	Auswertung nicht geeignet ^f				
POLLUX					
periphere Neuropathie ANE (HLT, schwere UE) ^g					
CASTOR	243	n. e. 14 (5,8)	237	n. e. 17 (7,2)	0,67 [0,32; 1,38] 0,276
Erbrechen (PT, UE)					
CASTOR	243	n. e. 30 (12,3)	237	n. e. 9 (3,8)	2,89 [1,35; 6,18] 0,006
POLLUX	283	n. e. 66 (23,3)	281	n. e. 20 (7,1)	2,94 [1,77; 4,88] < 0,001
Metaanalyse					2,92 [1,92; 4,46] < 0,001 ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)					
CASTOR	243	1,9 [1,2; 14,8] 137 (56,4)	237	n. e. 95 (40,1)	1,62 [1,24; 2,12] < 0,001
POLLUX	283	3,5 [1,6; 8,9] 184 (65,0)	281	9,9 [6,7; 14,9] 163 (58,0)	1,21 [0,98; 1,51] 0,080
Metaanalyse					1,36 [1,15; 1,61] < 0,001 ^h
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE)					
CASTOR	243	n. e. 36 (14,8)	237	n. e. 12 (5,1)	2,36 [1,20; 4,64] 0,013
POLLUX	283	n. e.	281	n. e.	1,28

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
		43 (15,2)		24 (8,5)	[0,76; 2,15] 0,354
Metaanalyse					1,61 [1,06; 2,43] 0,024 ^h
Diarrhö (PT, schwere UE)					
CASTOR	243	n. e. 10 (4,1)	237	n. e. 3 (1,3)	3,00 [0,81; 11,14] 0,101
POLLUX	283	n. e. 29 (10,2)	281	n. e. 11 (3,9)	1,83 [0,90; 3,72] 0,096
Metaanalyse					2,05 [1,10; 3,82] 0,024 ^h
Hypertonie (PT, schwere UE)					
CASTOR	243	n. e. 18 (7,4)	237	n. e. 2 (0,8)	7,01 [1,60; 30,71] 0,010
POLLUX	283	n. e. 13 (4,6)	281	n. e. 5 (1,8)	1,82 [0,64; 5,20] 0,266
Metaanalyse					2,86 [1,22; 6,72] 0,016 ^h
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Daten aus: Dossier zu Daratumumab Modul 4A vom 31.03.2022 ^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). ^d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). ^e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). ^f Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch zusätzlich über die spezifischen UEs erfasst. ^g Dieses UE ist spezifisch für den Wirkstoff Bortezomib und daher für die Studie POLLUX nicht relevant. ^h Berechnung des IQWiG					

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; ANE = anderswo nicht erfasst; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT = High Level Term; HR = Hazard Ratio; ISS = Internationales 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; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus					

“

3. Nummer 2 „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ wird wie folgt geändert:

- a) In die Überschrift werden nach den Wörtern „Anzahl der“ die Wörter „Patientinnen und“ eingefügt.
- b) Der Abschnitt nach dem Buchstaben a) wird durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

”

- a) Erwachsene mit multiplern Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben
ca. 4 700 bis 7 000 Patientinnen und Patienten“.

4. Die Angaben in Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt ersetzt:

„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: 1. Juni 2022):

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 multiplern Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den 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.“

5. Nummer 4 „Therapiekosten“ wird wie folgt geändert:

a) Unter der Überschrift „Jahrestherapiekosten:“ wird folgender Satz eingefügt:

„Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.“

b) Der Abschnitt nach dem Buchstaben a) wird durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

”
a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	133 585,38 €
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	108,01 €
Gesamt	134 975,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	343,77 € - 344,44 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	121 969,26 €
Bortezomib	27 823,68 €
Dexamethason	147,69 €
Gesamt	149 940,63 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	294,09 € - 294,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>	
Bortezomib	27 823,68 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	20 920,24 €
Gesamt	48 743,92 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	13 911,84 € - 27 823,68 €
Dexamethason	104,56 € - 169,36 €
Gesamt	14 016,40 € - 27 993,04 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	312,87 €
Gesamt	1 595,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 225,80 €
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	186,01 €
Gesamt	89 694,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	363,16 € - 364,03 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	81 879,52 €
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	193,68 €
Gesamt	83 355,39 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	154 432,44 €
Dexamethason	243,53 €
Gesamt	154 675,97 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 15. August 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:					
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
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 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1 296 €- 2 592 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. - 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1. - 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	6 156 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €

“

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.**
- 2. Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses vom 15. Februar 2018 (Banz AT 15.03.2018 B3) zuletzt geändert durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juni 2021 (Banz AT 02.07.2021 B3) wird aufgehoben.**

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



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
(Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mindestens 1 Vortherapie,
Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason))

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 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 1. September 2022 (BAnz AT 28.09.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden die Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 15. Februar 2018 (BAnz AT 15.03.2018 B3), zuletzt geändert durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juni 2021 (BAnz AT 02.07.2021 B3) zur Patientengruppe a) wie folgt geändert:

1. Vor Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird dem Abschnitt „Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Mai 2016):“ folgender Abschnitt angefügt:

„Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):

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.“

2. Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird wie folgt geändert:

- a) In dem Abschnitt vor der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten:“ wird der Abschnitt nach dem Buchstaben a durch folgenden Abschnitt a ersetzt:

„a) Erwachsene 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

oder

– Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

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

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen“



b) Der Abschnitt unter der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten“ wird wie folgt geändert:

aa) Die Angabe in der Fußnote 1 „¹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-40) und dem Addendum (A18-03), sofern nicht anders indiziert.“ wird durch folgende Angabe ersetzt: „¹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-40), sofern nicht anders indiziert.“.

bb) Der Abschnitt nach dem Buchstaben a wird durch folgenden Abschnitt a ersetzt:

„a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓ ↓	Nachteil in dem Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE

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
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie CASTOR (Datenschnitt: 28. Juni 2021):

Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studiendesign: randomisiert, offen, aktiv kontrolliert

Studie POLLUX (Datenschnitt: 30. September 2021):

Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studiendesign: randomisiert, offen, aktiv kontrolliert

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
CASTOR	251	49,6 [42,2; 62,3] 148 (59,0)	247	38,5 [31,2; 46,2] 171 (69,2)	0,74 [0,59; 0,92] 0,008 11,1 Monate
POLLUX	286	67,6 [53,1; 80,5] 153 (53,5)	283	51,8 [44,0; 60,0] 175 (61,8)	0,73 [0,58; 0,91] 0,005 15,8 Monate
Metaanalyse					0,74 [0,63; 0,86] < 0,001



Morbidität

Endpoint	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
CASTOR	251	16,72 [13,14; 19,38] 195 (77,7)	247	7,06 [6,21; 7,66] 209 (84,6)	0,31 [0,24; 0,39] < 0,0001 9,66 Monate
POLLUX	286	45,80 [34,14; 54,60] 181 (63,3)	283	17,51 [13,93; 20,83] 223 (78,8)	0,47 [0,38; 0,57] < 0,0001 28,29 Monate
Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung^c					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue					
CASTOR	251	1,5 [1,5; 2,1] 180 (71,7)	247	2,1 [1,5; 2,9] 151 (61,1)	1,10 [0,88; 1,38] 0,379
POLLUX	286	1,9 [1,3; 2,0] 203 (71,0)	283	2,0 [1,9; 2,8] 193 (68,2)	1,08 [0,89; 1,33] 0,431
Metaanalyse					1,09 [0,94; 1,26] 0,266
Übelkeit und Erbrechen					
CASTOR	251	6,8 [5,0; 9,7] 133 (53,0)	247	n. e. [7,9; n. b.] 79 (32,0)	1,31 [0,98; 1,74] 0,069
POLLUX	286	13,0 [9,3; 16,9] 156 (54,5)	283	10,2 [5,8; 15,6] 145 (51,2)	0,89 [0,70; 1,12] 0,309
Metaanalyse					1,04 [0,87; 1,25] 0,677
Schmerzen					
CASTOR	251	3,5 [2,8; 4,0] 156 (62,2)	247	3,6 [2,8; 4,9] 125 (50,6)	1,04 [0,82; 1,33] 0,738
POLLUX	286	5,6 [3,8; 10,3] 176 (61,5)	283	5,6 [3,7; 7,5] 174 (61,5)	0,89 [0,72; 1,11] 0,298
Metaanalyse					0,95 [0,81; 1,12] 0,566



Dyspnoe					
CASTOR	251	3,6 [2,8; 4,9] 145 (57,8)	247	2,9 [2,3; 4,3] 128 (51,8)	0,92 [0,72; 1,18] 0,512
POLLUX	286	4,7 [2,9; 6,6] 176 (61,5)	283	5,7 [3,8; 8,4] 168 (59,4)	1,02 [0,82; 1,26] 0,876
Metaanalyse					0,98 [0,83; 1,15] 0,766
Schlaflosigkeit					
CASTOR	251	2,4 [2,1; 3,5] 152 (60,6)	247	2,9 [2,1; 5,7] 118 (47,8)	1,08 [0,84; 1,39] 0,538
POLLUX	286	6,6 [4,7; 9,2] 163 (57,0)	283	3,8 [2,9; 5,8] 171 (60,4)	0,83 [0,67; 1,03] 0,092
Metaanalyse					0,93 [0,79; 1,09] 0,367
Appetitverlust					
CASTOR	251	5,0 [4,2; 6,9] 138 (55,0)	247	6,0 [4,6; 7,0] 109 (44,1)	1,06 [0,82; 1,38] 0,632
POLLUX	286	7,2 [4,9; 10,3] 170 (59,4)	283	9,6 [5,3; 14,1] 148 (52,3)	1,12 [0,90; 1,40] 0,317
Metaanalyse					1,09 [0,92; 1,30] 0,293
Verstopfung					
CASTOR	251	8,8 [4,2; 16,6] 120 (47,8)	247	6,2 [4,5; n. b.] 100 (40,5)	1,01 [0,77; 1,33] 0,948
POLLUX	286	4,7 [2,9; 7,0] 162 (56,6)	283	3,3 [2,0; 5,7] 165 (58,3)	0,87 [0,70; 1,08] 0,214
Metaanalyse					0,92 [0,78; 1,09] 0,346
Diarrhö					
CASTOR	251	5,7 [4,2; 9,1] 141 (56,2)	247	6,6 [4,9; 10,1] 98 (39,7)	1,16 [0,89; 1,52] 0,284
POLLUX	286	5,7 [4,7; 7,6] 195 (68,2)	283	5,7 [4,6; 7,7] 190 (67,1)	0,90 [0,73; 1,11] 0,332
Metaanalyse					0,99 [0,84; 1,17] 0,916



Gesundheitszustand

EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung)^d

CASTOR	251	10,1 [5,6; 28,2] 115 (45,8)	247	6,4 [4,4; n. b.] 98 (39,7)	0,88 [0,66; 1,16] 0,366
POLLUX	286	11,2 [7,9; 21,1] 145 (50,7)	283	11,6 [8,9; 18,6] 129 (45,6)	1,02 [0,80; 1,30] 0,896
Metaanalyse					0,96 [0,80; 1,15] 0,647

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^e

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung^e

Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitszustand

CASTOR	251	3,5 [2,8; 6,1] 139 (55,4)	247	4,0 [2,9; 5,1] 118 (47,8)	0,97 [0,76; 1,25] 0,831
POLLUX	286	4,7 [2,9; 7,4] 169 (59,1)	283	4,7 [2,9; 7,5] 169 (59,7)	0,92 [0,74; 1,15] 0,463
Metaanalyse					0,94 [0,80; 1,11] 0,475

körperliche Funktion

CASTOR	251	4,4 [3,6; 5,7] 154 (61,4)	247	4,3 [3,5; 5,9] 119 (48,2)	0,98 [0,76; 1,26] 0,889
POLLUX	286	6,0 [4,0; 8,6] 169 (59,1)	283	7,5 [5,6; 10,2] 162 (57,2)	1,01 [0,81; 1,26] 0,909
Metaanalyse					1,00 [0,84; 1,18] 0,971

Rollenfunktion

CASTOR	251	2,3 [1,6; 2,9] 165 (65,7)	247	2,8 [2,1; 3,8] 131 (53,0)	1,18 [0,93; 1,49] 0,174
POLLUX	286	3,7 [2,8; 4,7] 195 (68,2)	283	3,1 [2,8; 4,7] 186 (65,7)	0,97 [0,79; 1,19] 0,770
Metaanalyse					1,06 [0,90; 1,23] 0,495



emotionale Funktion

CASTOR	251	6,0 [4,5; 10,5] 131 (52,2)	247	4,9 [3,5; 7,1] 110 (44,5)	0,83 [0,64; 1,08] 0,169
POLLUX	286	6,6 [4,7; 11,4] 150 (52,4)	283	8,4 [4,9; 13,0] 143 (50,5)	1,04 [0,82; 1,31] 0,768
Metaanalyse					0,94 [0,79; 1,12] 0,492

kognitive Funktion

CASTOR	251	3,5 [2,8; 4,2] 152 (60,6)	247	3,5 [2,3; 4,9] 124 (50,2)	0,95 [0,74; 1,21] 0,671
POLLUX	286	4,9 [3,8; 7,4] 192 (67,1)	283	4,7 [3,1; 6,6] 174 (61,5)	0,96 [0,78; 1,19] 0,703
Metaanalyse					0,96 [0,81; 1,12] 0,580

soziale Funktion

CASTOR	251	2,9 [2,2; 3,6] 171 (68,1)	247	3,0 [2,2; 4,2] 130 (52,6)	1,12 [0,88; 1,42] 0,352
POLLUX	286	3,8 [3,0; 6,5] 181 (63,3)	283	2,9 [2,0; 4,6] 190 (67,1)	0,80 [0,65; 0,99] 0,038 0,9 Monate
Metaanalyse					0,93 [0,79; 1,08] 0,343

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)

CASTOR	243	0,03 [0,03; 0,10] 241 (99,2)	237	0,3 [0,3; 0,5] 226 (95,4)	–
POLLUX	283	0,03 [n. b.] 282 (99,6)	281	0,2 [0,1; 0,3] 274 (97,5)	–
Metaanalyse					

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

CASTOR	243	14,4 [6,7; 29,0] 134 (55,1)	237	n. e. 81 (34,2)	1,31 [0,98; 1,76] 0,071
--------	-----	-----------------------------------	-----	--------------------	-------------------------------



POLLUX	283	14,3 [9,7; 17,5] 205 (72,4)	281	15,6 [11,8; 23,2] 148 (52,7)	1,08 [0,87; 1,35] 0,468
Metaanalyse					1,16 [0,97; 1,38] 0,102
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
CASTOR	243	1,2 [0,9; 1,2] 201 (82,7)	237	1,8 [1,2; 3,5] 151 (63,7)	1,40 [1,13; 1,75] 0,002 0,6 Monate
POLLUX	283	1,0 [0,7; 1,4] 262 (92,6)	281	3,4 [2,3; 4,7] 231 (82,2)	1,37 [1,14; 1,65] < 0,001 2,4 Monate
Metaanalyse					1,38 [1,20; 1,59] < 0,001
Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“					
ISS-Stadium					
CASTOR					
Stadium I	98	1,4 [1,1; 3,0] 79 (80,6)	92	5,4 [2,1; n. b.] 45 (48,9)	1,77 [1,22; 2,58] 0,003 4,0 Monate
Stadium II	92	1,2 [0,7; 1,9] 76 (82,6)	97	1,3 [1,1; 2,9] 70 (72,2)	1,13 [0,81; 1,58] 0,462
Stadium III	53	0,5 [0,3; 0,7] 46 (86,8)	48	0,7 [0,5; 1,7] 36 (75,0)	1,39 [0,89; 2,15] 0,148
POLLUX					
Stadium I	136	0,8 [0,7; 1,8] 123 (90,4)	139	7,1 [3,7; 9,9] 107 (77,0)	1,66 [1,28; 2,16] < 0,001 6,3 Monate
Stadium II	93	1,4 [0,7; 2,7] 89 (95,7)	86	2,4 [1,5; 3,8] 74 (86,0)	1,05 [0,77; 1,44] 0,759
Stadium III	54	0,7 [0,7; 1,1] 50 (92,6)	56	1,2 [0,5; 2,3] 50 (89,3)	1,20 [0,81; 1,78] 0,369
					Interaktion: 0,019 ^h
Metaanalyse					
Stadium I					1,70 [1,37; 2,10] ^h < 0,001 ^h
Stadium II					1,09 [0,86; 1,37] ^h 0,476 ^h
Stadium III					1,28 [0,95; 1,72] ^h 0,099 ^h



Spezifische unerwünschte Ereignisse

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

CASTOR	Auswertung nicht geeignet ^f				
POLLUX					

periphere Neuropathie ANE (HLT, schwere UE)^g

CASTOR	243	n. e. 14 (5,8)	237	n. e. 17 (7,2)	0,67 [0,32; 1,38] 0,276
--------	-----	-------------------	-----	-------------------	-------------------------------

Erbrechen (PT, UE)

CASTOR	243	n. e. 30 (12,3)	237	n. e. 9 (3,8)	2,89 [1,35; 6,18] 0,006
POLLUX	283	n. e. 66 (23,3)	281	n. e. 20 (7,1)	2,94 [1,77; 4,88] < 0,001
Metaanalyse					2,92 [1,92; 4,46] < 0,001 ^h

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)

CASTOR	243	1,9 [1,2; 14,8] 137 (56,4)	237	n. e. 95 (40,1)	1,62 [1,24; 2,12] < 0,001
POLLUX	283	3,5 [1,6; 8,9] 184 (65,0)	281	9,9 [6,7; 14,9] 163 (58,0)	1,21 [0,98; 1,51] 0,080
Metaanalyse					1,36 [1,15; 1,61] < 0,001 ^h

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE)

CASTOR	243	n. e. 36 (14,8)	237	n. e. 12 (5,1)	2,36 [1,20; 4,64] 0,013
POLLUX	283	n. e. 43 (15,2)	281	n. e. 24 (8,5)	1,28 [0,76; 2,15] 0,354
Metaanalyse					1,61 [1,06; 2,43] 0,024 ^h

Diarrhö (PT, schwere UE)

CASTOR	243	n. e. 10 (4,1)	237	n. e. 3 (1,3)	3,00 [0,81; 11,14] 0,101
POLLUX	283	n. e. 29 (10,2)	281	n. e. 11 (3,9)	1,83 [0,90; 3,72] 0,096
Metaanalyse					2,05 [1,10; 3,82] 0,024 ^h



Hypertonie (PT, schwere UE)					
CASTOR	243	n. e. 18 (7,4)	237	n. e. 2 (0,8)	7,01 [1,60; 30,71] 0,010
POLLUX	283	n. e. 13 (4,6)	281	n. e. 5 (1,8)	1,82 [0,64; 5,20] 0,266
Metaanalyse					2,86 [1,22; 6,72] 0,016 ^h

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b Daten aus: Dossier zu Daratumumab Modul 4A vom 31. März 2022
- c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
- d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
- e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
- f Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch zusätzlich über die spezifischen UEs erfasst.
- g Dieses UE ist spezifisch für den Wirkstoff Bortezomib und daher für die Studie POLLUX nicht relevant.
- h Berechnung des IQWiG

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ANE = anderswo nicht erfasst; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT = High Level Term; HR = Hazard Ratio; ISS = Internationales 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; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus“

3. Nummer 2 „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ wird wie folgt geändert:
 - a) In die Überschrift werden nach den Wörtern „Anzahl der“ die Wörter „Patientinnen und“ eingefügt.
 - b) Der Abschnitt nach dem Buchstaben a wird durch folgenden Abschnitt a ersetzt:
 - „a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben
ca. 4 700 bis 7 000 Patientinnen und Patienten“.
4. Die Angaben in Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt ersetzt:

„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: 1. Juni 2022):

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 den 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.“
5. Nummer 4 „Therapiekosten“ wird wie folgt geändert:
 - a) Unter der Überschrift „Jahrestherapiekosten:“ wird folgender Satz eingefügt:
 - „Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.“



b) Der Abschnitt nach dem Buchstaben a wird durch folgenden Abschnitt a ersetzt:

„a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	133 585,38 €
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	108,01 €
Gesamt	134 975,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	343,77 € – 344,44 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	
Daratumumab	121 969,26 €
Bortezomib	27 823,68 €
Dexamethason	147,69 €
Gesamt	149 940,63 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	294,09 € – 294,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin	
Bortezomib	27 823,68 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	20 920,24 €
Gesamt	48 743,92 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	
Bortezomib	13 911,84 € – 27 823,68 €
Dexamethason	104,56 € – 169,36 €
Gesamt	14 016,40 € – 27 993,04 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	312,87 €
Gesamt	1 595,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Elotuzumab	88 225,80 €
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	186,01 €
Gesamt	89 694,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	363,16 € – 364,03 €



Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Carfilzomib	81 879,52 €
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	193,68 €
Gesamt	83 355,39 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib	154 432,44 €
Dexamethason	243,53 €
Gesamt	154 675,97 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 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 in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €
------------	---	------	---	----	---------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin

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 €

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 – 32	1 296 € – 2 592 €
------------	---	------	---	---------	----------------------

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. – 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €
------------	---	------	--	----	---------

Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid 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 Kombination mit Dexamethason

Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 € ^a
-------------	---	------	---	----	----------------------



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.
2. Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses vom 15. Februar 2018 (BAnz AT 15.03.2018 B3), zuletzt geändert durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juni 2021 (BAnz AT 02.07.2021 B3) wird aufgehoben. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2022 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. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, nach mir



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfo
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-812)

Modul 1

(PDF 532,35 kB)

Modul 2

(PDF 379,60 kB)

Modul 3

(PDF 1,92 MB)

Modul 4

(PDF 77,19 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,43 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, nach mir Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daratumumab (Darzalex)

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.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason:

- 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

Stand der Information: April 2018

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 Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 4,40 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2022
 - Mündliche Anhörung: 08.08.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2022** 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 - 2022-04-01-D-812*). 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 am 08.08.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, nach mir 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 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	22.07.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA	12.07.2022
Takeda GmbH	15.07.2022
Stemline Therapeutics Switzerland GmbH	20.07.2022
Amgen GmbH	21.07.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	21.07.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	21.07.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.07.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)*	24.07.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Herr Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Heck	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Penner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Blees	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA						
Frau Dr. Bühler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Land	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Takeda GmbH						
Frau Schröpfer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Petschulies	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stemline Therapeutics Switzerland GmbH						
Frau Dr. Kausche	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Lechner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Frau Dr. Ertel	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Frau Dr. Floßmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Spehn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Bopp	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Adad	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)						
Herr Prof. Dr. Knop	nein	ja	ja	nein	ja	nein
German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)						
Frau Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	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	22.07.2022
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex® Vorgangsnummer 2022-04-01-D-812
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) hat am 01.07.2022 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Daratumumab/ Darzalex® (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason, Vorgangsnummer 2022-04-01-D-812) veröffentlicht. Daratumumab ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (1-4). Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Hersteller von Daratumumab Stellung.</p> <p>Auf die nachfolgenden Punkte wird im Rahmen dieser Stellungnahme im Besonderen eingegangen:</p> <p>1. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann unabhängig vom ISS-Stadium abgeleitet werden</p> <p>Das IQWiG unterteilt die Population im Anwendungsgebiet anhand des ISS-Stadiums der Patienten. Diese Unterteilung ergibt sich für das IQWiG aufgrund einer signifikanten Subgruppeninteraktion im Endpunkt „schwere Unerwünschte Ereignisse (UE) (CTCAE Grad ≥ 3)“ durch das Merkmal ISS-Stadium, die sich in der Metaanalyse der Studien POLLUX und CASTOR zeigt. In der Folge werden in der Nutzenbewertung des IQWiG für Patienten im ISS-Stadium I bzw. in den ISS-Stadien II oder III unterschiedliche Zusatznutzenbilanzierungen vorgenommen.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme begründet Janssen warum nicht von einer Effektmodifikation im Endpunkt „schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)“</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auszugehen ist. Janssen begründet dies mit der fehlenden biologischen Rationale und weiterhin damit, dass sich die signifikante Interaktion in keiner anderen Endpunktkategorien zeigt und nur in der Metaanalyse mit festen Effekten, jedoch in keiner der Einzelstudien POLLUX, CASTOR und LEPUS oder in anderen Daratumumab-Studien auftritt. Daher ist aus Sicht von Janssen eine Unterteilung der Population in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht sachgerecht. Der Zusatznutzen kann somit für die Gesamtpopulation und nicht getrennt nach ISS-Stadium abgeleitet werden.</p> <p>2. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist unabhängig vom ISS-Stadium als beträchtlich einzustufen</p> <p>Janssen stellt dar, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für die Dreifachkombinationen mit Daratumumab unabhängig vom ISS-Stadium als beträchtlich einzustufen ist.</p> <p>Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 6 Jahren kann der Vorteil in den finalen Datenschnitten der Studien POLLUX und CASTOR als absolute Differenz der medianen Überlebenszeiten quantifiziert werden. In beiden Studien zeigen sich dabei deutliche Vorteile. Patienten im Daratumumab-Arm profitierten im Vergleich zum Kontrollarm mit einem um 15,7 (POLLUX) bzw. 11,1 Monate (CASTOR) verlängerten Gesamtüberleben.</p> <p>Gleichzeitig zeigen die finalen Daten analog zur ersten Nutzenbewertung, dass es unter Hinzunahme von Daratumumab nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen kommt und die Patienten unter Therapie eine stabile Lebensqualität und patientenberichtete Symptomatik haben. Vor diesem Hintergrund bestätigt es sich, dass die</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) insgesamt als gut kontrollier- und behandelbar angesehen werden können. Für die Gesamtpopulation kann daher ein im Ausmaß beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapien mit D-Rd und D-Vd abgeleitet werden.</p> <p>3. Ergebnisse der Studie LEPUS stützen die positiven Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR</p> <p>Das IQWiG erachtet die Studie LEPUS als relevant für die Nutzenbewertung, sieht die Gesamtabwägung durch die Studie LEPUS jedoch nicht infrage gestellt.</p> <p>Janssen legt mit der vorliegenden Stellungnahme die Daten des aktuellen Datenschnitts (30.07.2021) der Studie LEPUS vor.</p> <p>Die Studie LEPUS wurde zwecks Zulassung von D-Vd in China durchgeführt. Damit umfasst die Studie LEPUS ein rein chinesisches Patientenkollektiv. Insgesamt schließt die Studie LEPUS eine geringere Anzahl an Patienten ein und ist im Vergleich zu CASTOR auch mit einer kürzeren Laufzeit geplant. Es zeigen sich unter Berücksichtigung der LEPUS Daten keine neuen Sicherheitssignale oder Hinweise auf eine veränderte Wirksamkeit von D-Vd vs. Vd.</p> <p>Damit sind die Ergebnisse der Studie LEPUS konsistent zu denen der Studien POLLUX und CASTOR, für welche bereits finale Daten mit einer medianen Beobachtungsdauer von über 6 Jahren in einem dem deutschen Versorgungskontext entsprechenden Patientenkollektiv vorliegen. Für die Studie LEPUS besteht hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext Unsicherheit, insbesondere</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unter Berücksichtigung der vom deutschen Versorgungsstandard abweichenden Vor- und Folgetherapien.</p> <p>Aufgrund der Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und der kürzeren Beobachtungszeit werden die Ergebnisse der Studie LEPUS nur unterstützend zu denen der Studien POLLUX und CASTOR aus dem Dossier dargestellt. Die Ergebnisse der finalen Analysen der Studien POLLUX und CASTOR stellen aus Sicht von Janssen die maßgebliche Evidenz für diese Nutzenbewertung dar.</p> <p>4. Aufgrund von Unterschieden zwischen den Studien ist eine Metaanalyse mit festen Effekten nicht sachgerecht</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass trotz bestehender Unterschiede zwischen den Studien POLLUX, CASTOR und LEPUS die Ähnlichkeiten überwiegen und eine metaanalytische Zusammenfassung der drei Studien unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten möglich sei. Janssen hatte im Dossier unter anderem aufgrund der unterschiedlichen Kombinationstherapien Rd (POLLUX) und Vd (CASTOR) und den sich daraus ergebenden Unterschieden in den Patientenpopulationen und Nachbeobachtungszeiten eine Metaanalyse der beiden Studien POLLUX und CASTOR als nicht sachgerecht angesehen. Wie zuvor dargestellt unterscheidet sich die Studie LEPUS hinsichtlich Laufzeit, Patientenpopulation und therapeutischem Versorgungskontext von den Studien POLLUX und CASTOR. Aus Sicht von Janssen ist eine Metaanalyse mit einem Modell mit festen Effekten weder für die Studien POLLUX und CASTOR noch für alle drei Studien, POLLUX, CASTOR und LEPUS, sachgerecht.</p> <p>Janssen stellt die Ergebnisse einer Metanalyse mit festen Effekten der Studien POLLUX, CASTOR und LEPUS für den Endpunkt PFS und weitere</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevante Endpunkte unterstützend dar und bestätigt damit die in Dossier und Stellungnahmen gemachten Aussagen zum Zusatznutzen der Daratumumab-Kombinationen D-Rd und D-Vd.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Keine Effektmodifikation im Endpunkt schwere UE: Für die Annahme einer Effektmodifikation im Endpunkt „schwere Unerwünschte Ereignisse (UE) (CTCAE Grad ≥ 3)“ durch das Merkmal ISS-Stadium liegt keine biologischen Rationale vor. Die in der Metaanalyse des IQWiG aufgetretene signifikante Subgruppeninteraktion ist daher nicht als Effektmodifikation, sondern als Zufallsbefund einzustufen. Eine Unterteilung der Population nach ISS-Stadium ist daher nicht sachgerecht.• Studie LEPUS konsistent zu Studien POLLUX und CASTOR: Die Ergebnisse der Studie LEPUS stützen insgesamt die positiven Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR sowie die daraus abgeleiteten Aussagen in Dossier und der schriftlichen Stellungnahme zum Zusatznutzen der Daratumumab-Kombinationen, auch wenn die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, insbesondere im Hinblick auf die abweichenden Vor- und Folgetherapien, fraglich ist.• Metaanalyse mit Modell mit festen Effekten nicht sachgerecht: Weder für die Studien POLLUX und CASTOR noch für alle drei Studien, POLLUX, CASTOR und LEPUS, ist eine Metaanalyse aus	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicht von Janssen sachgerecht. Dies ergibt sich insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Kombinationstherapien Rd (POLLUX) und Vd (CASTOR sowie LEPUS) und den sich daraus ergebenden Unterschieden in den Patientenpopulationen und Nachbeobachtungszeiten.</p> <ul style="list-style-type: none">• Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen: In den finalen Datenschnitten der Studien POLLUX und CASTOR kann der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 6 Jahren als absolute Differenz der medianen Überlebenszeiten quantifiziert werden. Patienten im Daratumumab-Arm profitierten im Vergleich zum Kontrollarm mit einem um 15,7 (POLLUX) bzw. 11,1 Monate (CASTOR) verlängerten Gesamtüberleben. Gleichzeitig zeigen die finalen Daten analog zur ersten Nutzenbewertung, dass es unter Hinzunahme von Daratumumab nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen kommt und die Patienten unter Therapie eine stabile Lebensqualität und patientenberichtete Symptomatik haben. Vor diesem Hintergrund bestätigt es sich, dass die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) insgesamt als gut kontrollier- und behandelbar angesehen werden können. Für die Gesamtpopulation kann daher ein im Ausmaß beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapien mit D-Rd und D-Vd abgeleitet werden. Da sich konsistent in beiden Studien signifikante Vorteile im	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtüberleben zeigen, besteht auf Basis der Studien POLLUX und CASTOR, gestützt durch die Ergebnisse der Studie LEPUS, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</p> <p>5. Weitere Themen, zu denen Stellung genommen wird:</p> <ul style="list-style-type: none">- 5.1 Berücksichtigung der PRO Analysen „Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. Verbesserung vs. Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung bzw. Verbesserung“- 5.2 Klarstellung der Darstellung der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 51, Z. 11ff	<p>1. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann unabhängig vom ISS-Stadium abgeleitet werden</p> <p>Zitat IQWiG</p> <p><i>Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium.</i></p> <p><i>Für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Beleg für einen höheren Schaden von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p><i>Für Patientinnen und Patienten in den ISS-Stadien II und III zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.</i></p>	<p><i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.</p> <p>Es lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Internationales Staging System (ISS)-Stadium“ für die schweren UE vor. Demnach ergab sich für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie. Für Patientinnen und Patienten in den ISS-Stadien II und III zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Nutzenbewertung geht das IQWiG auf Grundlage der Metaanalyse mit festen Effekten von einer Effektmodifikation im Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) durch das Merkmal ISS-Stadium aus. Aus Sicht von Janssen handelt es sich bei dieser statistisch signifikanten Subgruppeninteraktion der Studien POLLUX und CASTOR um einen Zufallsbefund.</p> <p>Für die Annahme einer Effektmodifikation müsste zunächst eine biologische Rationale vorhanden sein (5). Aus klinischer Sicht bilden die ISS-Stadien unter anderem die Tumorlast und Nierenfunktion eines Patienten mit Multiplem Myelom ab und stellen im Allgemeinen ein prognostisches Kriterium für das Gesamtüberleben dar, wobei ein Zusammenhang mit der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen nicht bekannt ist (6, 7). Ein hohes ISS-Stadium ist dabei mit einer schlechteren Prognose assoziiert. In den Studien POLLUX und CASTOR wurde das ISS-Stadium zu Studieneintritt dokumentiert. Die Einteilung in die drei Stadien erfolgt über zwei Blutwerte - das $\beta 2$-Mikroglobulin und den Albumin-Wert. Diese können sich im Krankheits- bzw. Therapieverlauf ändern. Aus klinischer Perspektive ist kein Zusammenhang zwischen dem ISS-Stadium I und dem Auftreten schwerer UE (CTCAE Grad ≥ 3) bekannt oder erwartbar. Für die Annahme einer tatsächlich vorliegenden Effektmodifikation fehlt daher eine biologische Rationale.</p> <p>In den Einzelauswertungen der bewertungsrelevanten Studien POLLUX und CASTOR tritt zum finalen Datenschnitt zudem keine signifikante Interaktion im Merkmal ISS-Stadium im Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Die Interaktion, die sich in der initialen Bewertung der Studie POLLUX zeigt, ist im finalen Datenschnitt nicht mehr sichtbar. Auch in</p>	<p>Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen folgende, relevante Unsicherheiten ins Gewicht.</p> <p>Zum einen ging aus den im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten hervor, dass das vermehrte Auftreten schwerer Nebenwirkungen bei Patientinnen und Patienten im weniger schwerwiegenden Krankheitsstadium nicht den klinisch plausiblen Erwartungen entspricht. Es sei laut klinischen Experten keine weitere Arzneimittelstudie in der vorliegenden Indikation mit vergleichbaren Subgruppeneffekten bekannt.</p> <p>Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ für keinen der weiteren Endpunkte der Studien und insbesondere nicht für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab. Bei der</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den mit der vorliegenden Stellungnahme vorgelegten Daten der Studie LEPUS zeigt sich keine solche Interaktion. Weiterhin findet sich eine derartige signifikante Interaktion in keiner anderen Endpunktkategorie und trat zudem bisher in keiner anderen Nutzenbewertung zu Daratumumab, unabhängig von der Therapielinie und dem Patientenkollektiv, auf.</p> <p>Die in der Nutzenbewertung vom IQWiG berechnete Interaktion im Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) im Merkmal ISS-Stadium zeigt sich lediglich in der Metaanalyse der Studien POLLUX und CASTOR. Wie in Abschnitt 4 der vorliegenden Stellungnahme ausführlich beschrieben, ist die Metaanalyse mit festen Effekten aus Sicht von Janssen aufgrund von Heterogenität im Hinblick auf die Intervention, den Komparator und die Patientenpopulation der Studien POLLUX und CASTOR nicht als Hauptanalyse geeignet.</p> <p>Zusammenfassend ist ein Zusammenhang zwischen dem ISS-Stadium I und dem verstärkten Auftreten schwerer UE (CTCAE Grad ≥ 3) in der vorliegenden Konstellation nicht plausibel. Bei der beobachteten Interaktion im Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ist daher davon auszugehen, dass es sich um einen falsch-positiven Zufallsbefund der Metaanalyse handelt, dem keine biologische Rationale zugrunde liegt und der sich weder in den anderen Gesamtraten der Sicherheitsendpunkte, einschließlich der Therapieabbrüche, noch in den patientenberichteten Endpunkten der Symptomatik und Lebensqualität und dem Gesamtüberleben zeigt. Es besteht daher aus Sicht von Janssen kein Grund, eine Unterteilung der Population vorzunehmen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Interpretation der vorliegenden Effektmodifikation wird zudem berücksichtigt, dass keine gegenläufigen Effekte bei den Ergebnissen der verschiedenen ISS-Stadien vorliegen.</p> <p>Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Zusatznutzen kann für die Gesamtpopulation und nicht getrennt nach ISS-Stadium abgeleitet werden.	
S. 57, Z. 16ff	<p>2. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist unabhängig vom ISS-Stadium als beträchtlich einzustufen</p> <p>Zitat IQWiG:</p> <p><i>Die negativen Effekte stellen den positiven Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, beeinflussen aber in der Gesamtabwägung das Ausmaß des Zusatznutzens. Dieser wird für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium II und III als beträchtlich und für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I aufgrund des Nachteils im Endpunkt schwere UEs als gering angesehen.</i></p> <p>Im vorangegangenen Abschnitt legt Janssen dar, dass die Ableitung des Zusatznutzens nach ISS-Stadien nicht sachgerecht ist. Im Folgenden wird darauf eingegangen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für die Dreifachkombinationen mit Daratumumab unabhängig vom ISS-Stadium als beträchtlich einzustufen ist.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit der Daratumumab-Kombinationstherapie gegenüber einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 6 Jahren kann der Vorteil in den finalen Datenschnitten der Studien POLLUX und CASTOR als absolute Differenz der medianen Überlebenszeiten quantifiziert werden. In beiden Studien zeigen sich dabei deutliche Vorteile. Patienten im Daratumumab-Arm profitierten im Vergleich zum Kontrollarm mit einem um 15,7 (POLLUX) bzw. 11,1 Monate (CASTOR) verlängerten Gesamtüberleben (Tabelle 1). Das Sterberisiko sinkt in beiden Studien gleichermaßen um 27 bzw. 26 %. Eine Metaanalyse unter Hinzunahme der Daten der LEPUS Studie unterstützt dieses Ergebnis (HR 0,73; [0,63; 0,85]; $p < 0,0001$) siehe Anhang A der vorliegenden schriftlichen Stellungnahme.</p> <p>Tabelle 1: Gesamtüberleben in den Studien POLLUX und CASTOR in der Gesamtpopulation und nach ISS-Stadien</p> <table border="1" data-bbox="264 959 1456 1358"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Daratumumab-Arm</th> <th colspan="2">Kontrollarm</th> <th colspan="2">Auswertung</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>Median [95%-KI], Monate</th> <th>n/N (%)</th> <th>Median [95%-KI], Monate</th> <th>HR [95%-KI], p-Wert</th> <th>Log-rank p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CASTOR</td> <td>148/ 251 (59,0 %)</td> <td>49,58 [42,18; 62,32]</td> <td>171/ 247 (69,2 %)</td> <td>38,50 [31,18; 46,23]</td> <td>0,74 [0,59; 0,92] 0,0077</td> <td>0,0075</td> </tr> <tr> <td>ISS-Stadium I</td> <td>49/ 98 (50,0 %)</td> <td>72,67 [49,41; NA]</td> <td>59/ 96 (61,5 %)</td> <td>49,77 [39,13; 59,99]</td> <td>0,67 [0,46; 0,98] 0,0370</td> <td>0,0357</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Daratumumab-Arm		Kontrollarm		Auswertung		n/N (%)	Median [95%-KI], Monate	n/N (%)	Median [95%-KI], Monate	HR [95%-KI], p-Wert	Log-rank p-Wert	CASTOR	148/ 251 (59,0 %)	49,58 [42,18; 62,32]	171/ 247 (69,2 %)	38,50 [31,18; 46,23]	0,74 [0,59; 0,92] 0,0077	0,0075	ISS-Stadium I	49/ 98 (50,0 %)	72,67 [49,41; NA]	59/ 96 (61,5 %)	49,77 [39,13; 59,99]	0,67 [0,46; 0,98] 0,0370	0,0357	<p>signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegen Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapie hinsichtlich des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. In Bezug auf schwerwiegende UE und Abbrüche wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p> <p>Zusammenfassend steht eine deutliche Verbesserung angesichts der Verlängerung der Überlebenszeit einem Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad</p>
Studie	Daratumumab-Arm		Kontrollarm		Auswertung																								
	n/N (%)	Median [95%-KI], Monate	n/N (%)	Median [95%-KI], Monate	HR [95%-KI], p-Wert	Log-rank p-Wert																							
CASTOR	148/ 251 (59,0 %)	49,58 [42,18; 62,32]	171/ 247 (69,2 %)	38,50 [31,18; 46,23]	0,74 [0,59; 0,92] 0,0077	0,0075																							
ISS-Stadium I	49/ 98 (50,0 %)	72,67 [49,41; NA]	59/ 96 (61,5 %)	49,77 [39,13; 59,99]	0,67 [0,46; 0,98] 0,0370	0,0357																							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	ISS- Stadium II	57/ 94 (60,6 %)	48,53 [33,87; 66,07]	70/ 100 (70,0 %)	40,28 [28,16; 51,25]	0,73 [0,51; 1,04] 0,0799	0,0786	<p>≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE gegenüber.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vorliegt.</p>
	ISS- Stadium III	42/ 59 (71,2 %)	21,58 [13,14; 36,07]	42/ 51 (82,4 %)	12,91 [8,08; 18,59]	0,64 [0,41; 0,98] 0,0406	0,0389	
	POLLUX	153/ 286 (53,5 %)	67,58 [53,12; 80,53]	175/ 283 (61,8 %)	51,84 [43,99; 60,02]	0,73 [0,58; 0,91] 0,0045	0,0044	
	ISS- Stadium I	54/ 137 (39,4 %)	NA [77,83; NA]	70/ 140 (50,0 %)	71,85 [59,63; NA]	0,76 [0,53; 1,08] 0,1230	0,1217	
	ISS- Stadium II	61/ 93 (65,6 %)	50,43 [39,95; 65,12]	65/ 86 (75,6 %)	38,47 [29,73; 54,70]	0,71 [0,50; 1,01] 0,0544	0,0531	
	ISS- Stadium III	38/ 56 (67,9 %)	38,96 [23,85; 75,56]	40/ 57 (70,2 %)	20,27 [16,99; 38,21]	0,73 [0,47; 1,15] 0,1789	0,1771	
	<p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar</p> <p>Quelle: (8)</p>							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dem gegenüber steht ein signifikanter Nachteil in den schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3). Das IQWiG stellt fest, dass der überwiegende Anteil der Ereignisse in diesem Endpunkt zum Studienbeginn eingetreten sei (1). Dies spiegelt sich auch darin wider, dass sich das Ergebnis bereits in der ersten Nutzenbewertung der Studien POLLUX und CASTOR zeigte (9). Der überwiegende Anteil der Ereignisse war somit bereits zum Zeitpunkt der Erstbewertung aufgetreten. Insgesamt spiegeln die Nebenwirkungen das bekannte Sicherheitsprofil von Daratumumab und den jeweiligen Kombinationspartnern Lenalidomid bzw. Bortezomib wider.</p> <p>Gleichzeitig zeigen die finalen Daten analog zur ersten Nutzenbewertung, dass es unter Hinzunahme von Daratumumab nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen kommt und die Patienten unter Therapie eine stabile Lebensqualität und patientenberichtete Symptomatik haben. Vor diesem Hintergrund bestätigt es sich, dass die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) insgesamt als gut kontrollierbar und behandelbar angesehen werden können. Die Daten der Studie LEPUS unterstützen diese Schlussfolgerung. In Abwägung mit den gezeigten deutlichen und belastbaren Vorteilen im Gesamtüberleben nach 6 Jahren Nachbeobachtungszeit kann daher für die Gesamtpopulation ein im Ausmaß beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapien mit D-Rd und D-Vd abgeleitet werden.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Gesamtpopulation kann für D-Rd und D-Vd in Abwägung der Vor- und Nachteile ein im Ausmaß beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>	
<p>S. 14-15, Z. 24ff</p>	<p>3. Ergebnisse der Studie LEPUS stützen die positiven Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR</p> <p>Zitat IQWiG</p> <p><i>Die Studie LEPUS erfüllt damit alle Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung. [...]</i></p> <p><i>Der pU identifiziert zwar die von ihm durchgeführte Studie LEPUS, zieht sie jedoch in Modul 4 A nicht für die Nutzenbewertung heran. Er begründet dies damit, dass es sich um eine laufende Studie handele, für die noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien. [...]</i></p> <p><i>Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 30.07.2021 seien zu kurzfristig vor Dossiereinreichung verfügbar gewesen, um sie für die Nutzenbewertung verwenden zu können. Die Begründung des pU ist nicht sachgerecht. Es ist zwar richtig, dass es sich um eine noch laufende Studie im Anwendungsgebiet handelt (Studienstart: November 2017; geplantes Studienende: September 2022), allerdings ist dies kein Ausschlussgrund, da bereits</i></p>	<p><u>Zur Relevanz der Studie LEPUS</u></p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung wurde die Studie LEPUS vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung nicht herangezogen, dass für die Studie noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien. Die Ergebnisse aus dem 1. Datenschnitt seien aufgrund der geringen Ereigniszahlen im Endpunkt Gesamtüberleben nicht relevant, die Ergebnisse des 2. Datenschnitts seien zu kurzfristig vor Dossiereinreichung verfügbar gewesen. Im Dossier wurden somit keine aufbereiteten Daten aus der Studie LEPUS vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Ergebnisse aus 2 Datenschnitten vorliegen. Der entsprechende Studienbericht zum 2. Datenschnitt weist das Datum 11.02.2022 aus. Die bisher vorliegenden Ergebnisse wären im Dossier zu berücksichtigen gewesen.</i></p> <p>Anmerkung: Zur Dossiereinreichung lagen Janssen die Daten des ersten Datenschnitts vom 07.10.2019 (CSR vom 05. März 2020) vor. Wie im Dossier dargestellt, beruhen die Ergebnisse auf einer bedeutend geringeren Nachbeobachtungszeit und Ereignisraten gegenüber den finalen Daten von POLLUX und CASTOR. Die Nachbeobachtungszeit und Ereignisraten im Gesamtüberleben der Studie LEPUS waren zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts vergleichbar mit den Studien POLLUX und CASTOR zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung. Damit lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung auf Grundlage des ersten Datenschnitts für die erneute Nutzenbewertung aus Sicht von Janssen keine relevanten Daten vor. Die Ergebnisse des aktuellen Datenschnittes vom 30.07.2021 (CSR vom 11.02.2022) lagen zum Zeitpunkt der Abgabe des Dossiers nicht in einer für die Nutzenbewertung aufbereiteten Form vor. Mit der Stellungnahme werden die Ergebnisse des aktuellen Datenschnittes (30.07.2021) der Studie LEPUS vorgelegt. Die Ergebnisse zu dem primären Endpunkt PFS und den patientenrelevanten Endpunkten werden tabellarisch in Anhang A aufgeführt. Weiterführende Informationen können darüber hinaus dem beigelegten Zusatzanalysendokument entnommen werden (10-12).</p>	<p>Demgegenüber wurde die Studie LEPUS in der Dossierbewertung des IQWiG als für die Nutzenbewertung relevant erachtet. Laut IQWiG erfülle die Studie LEPUS die Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung und sei als relevante Studie im Anwendungsgebiet heranzuziehen. Zudem stamme der Studienbericht zum 2. Datenschnitt vom 11. Februar 2022, so dass nach Einschätzung des IQWiG eine Berücksichtigung der bisher vorliegenden Ergebnisse im Dossier möglich gewesen wäre.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass sich im Studienbericht für den 2. Datenschnitt lediglich Daten zum Gesamtüberleben finden und darüber hinaus auch für den 1. Datenschnitt verwertbare Daten zu den Nebenwirkungen fehlen, wurde die Studie LEPUS in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; verfügbare Ergebnisse</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einteilung des Abschnitts:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.1 Studiendesign und Methodik • 3.2 Datenschnitte und Dauer der Studie • 3.3 Endpunkte • 3.4 Zusammenfassung der Hauptergebnisse • 3.5 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext • 3.6 Fazit <p><u>3.1 Studiendesign und Methodik</u></p> <p>Die Studie LEPUS ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, bei der weder die Studienteilnehmer noch Prüfärzte verblindet sind. Die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme erfolgt in einem 2:1-Verhältnis (D-Vd vs. Vd). Innerhalb eines jeden Randomisierungsstratums wird nach International Staging System (ISS)-Stadium (I, II, oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. 4+) und Vortherapie Bortezomib (nein vs. ja) stratifiziert. Es werden insgesamt in der Studie LEPUS 211 Studienteilnehmer eingeschlossen, von denen 141 Teilnehmer auf den D-Vd-Arm und 70 Teilnehmer auf den Vd-Arm randomisiert wurden. Die Fragestellung, Intervention und Vergleichstherapie der LEPUS Studie entsprechen der im Dossier dargestellten Studie CASTOR mit dem Unterschied, dass für die Studie LEPUS ausschließlich Patienten chinesischer Herkunft untersucht wurden. Die Studie LEPUS wurde aufgesetzt, um die Wirksamkeitsergebnisse der Studie CASTOR in einem chinesischen Patientenkollektiv zu bestätigen und um Sicherheitsdaten für Daratumumab bei chinesischen Patienten zu</p>	<p>wurden jedoch ergänzend dargestellt. Angesichts der geringen Patientenzahl der Studie LEPUS sowie der Ähnlichkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zu den Ergebnissen der Studien CASTOR und POLLUX wurde in der IQWiG-Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die Ergebnisse aus der Studie LEPUS die Gesamtabwägung nicht infrage stellen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie LEPUS vorgelegt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie LEPUS denjenigen aus den Studien CASTOR und POLLUX ähneln und sich keine gegenläufigen Resultate abzeichnen, folgt der G-BA der Einschätzung des IQWiG dahingehend, dass die Studie LEPUS die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22, Z. 18ff	<p>sammeln (13). Der primäre Endpunkt der Studie ist das PFS. Auf diesen ist die Größe der Stichprobe der Studie LEPUS ausgerichtet. Eine vollständige Liste der zusätzlich erhobenen sekundären und explorativen Endpunkte und eine ausführliche Beschreibung der Stichprobenkalkulation findet sich in Anhang A.</p> <p><u>3.2 Datenschnitte und Dauer der Studie</u></p> <p>Zitat IQWiG</p> <p><i>Für die Studie LEPUS liegen 2 Datenschnitte vor. Der 1. Datenschnitt vom 07.10.2019 war als Interimsanalyse präspezifiziert und enthält Daten zu allen relevanten Endpunkten. Der Anlass für den 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 wird aus den vorliegenden Unterlagen nicht vollständig klar. Auf Basis der vorliegenden Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich um die finale PFS-Auswertung und somit um einen präspezifizierten Datenschnitt handelt.</i></p> <p>Für die Studie LEPUS wurden folgende Datenschnitte präspezifiziert (13, 14), CONSORT im Anhang A):</p> <p>M.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS Interimsanalyse nach ca. 76 PFS Ereignissen (65% der insgesamt geplanten PFS Ereignisse) (entspricht dem Datenschnitt vom 07.10.2019) • PFS Analyse nach ca. 117 PFS Ereignissen (100% der insgesamt geplanten PFS Ereignisse) 	<p>Gesamtabwägung nicht infrage stellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Studie LEPUS jedoch aufgrund medizinischer Gesichtspunkte nicht herangezogen. Die medizinischen Gesichtspunkte bilden sich in den unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der asiatischen Studienpopulation insbesondere hinsichtlich der Vortherapien ab, auf welche auch seitens der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung hingewiesen wurde. So waren in der Studie LEPUS die Patientinnen und Patienten verglichen mit den Studien CASTOR und POLLUX stärker vorbehandelt. In der Studie LEPUS hatten ca. 72 % bereits zwei oder mehr Therapien erhalten gegenüber jeweils etwa 50 % in der Studie CASTOR bzw. POLLUX. Weiter hatten in der Studie LEPUS weniger Patientinnen und</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsanalyse von Studienteilnehmern, die von Daratumumab i.v. auf s.c. gewechselt sind, welche für die chinesische Zulassung für Daratumumab s.c. genutzt wird (entspricht dem Datenschnitt vom 30.07.2021) • finale Analyse nach 140 Todesereignissen (d.h. wenn 2/3 der Studienteilnehmer gestorben sind) <u>oder</u> 3 Jahre, nachdem der letzte Patient randomisiert wurde, je nachdem was zuerst eintritt <p>Die PFS Interimsanalyse erfolgte mit dem Datenschnitt am 07.10.2019. Die Ergebnisse lassen sich dem Studienbericht entnehmen (15). Da diese Analyse bereits die Überlegenheit von D-Vd gegenüber Vd in Bezug auf den primären Endpunkt PFS zeigte, wird diese Analyse gemäß Studienprotokoll als primäre PFS Analyse herangezogen (13). Zusätzlich liegen die Daten der Sicherheitsanalyse vom 30.07.2021 vor (16). Diese Analyse stellt Ergebnisse zu primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten sowie Sicherheitsdaten zu Patienten dar, die von Daratumumab i.v. auf s.c. gewechselt sind. Die Analyse wurde für die Zulassung von Daratumumab s.c. bei der Arzneimittelbehörde National Medical Product Administration (NMPA) in China eingereicht (16). Der finale Datenschnitt wird im August 2022 erwartet.</p> <p>Tabelle 2: Mediane Beobachtungszeiten der Studien CASTOR und LEPUS</p> <table border="1" data-bbox="264 1236 1453 1401"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 1236 501 1300">Endpunktkategorie</th> <th colspan="6" data-bbox="501 1236 1453 1300">Nachbeobachtungszeit (in Monaten)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1300 501 1364"></td> <th colspan="3" data-bbox="501 1300 958 1364">CASTOR (28.06.2021)</th> <th colspan="3" data-bbox="958 1300 1453 1364">LEPUS (30.07.2021)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1364 501 1401"></td> <th data-bbox="501 1364 618 1401">D-Vd</th> <th data-bbox="618 1364 779 1401">Vd</th> <th data-bbox="779 1364 958 1401">Gesamt</th> <th data-bbox="958 1364 1115 1401">D-Vd</th> <th data-bbox="1115 1364 1285 1401">Vd</th> <th data-bbox="1285 1364 1453 1401">Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 1401 501 1401"></td> <td data-bbox="501 1401 618 1401"></td> <td data-bbox="618 1401 779 1401"></td> <td data-bbox="779 1401 958 1401"></td> <td data-bbox="958 1401 1115 1401"></td> <td data-bbox="1115 1401 1285 1401"></td> <td data-bbox="1285 1401 1453 1401"></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunktkategorie	Nachbeobachtungszeit (in Monaten)							CASTOR (28.06.2021)			LEPUS (30.07.2021)				D-Vd	Vd	Gesamt	D-Vd	Vd	Gesamt								<p>Patienten eine autologe Stammzelltransplantation als Vortherapie erhalten (etwa 20 % vs. 61 bzw. 63 %). Zudem wurden in der Studie LEPUS weitaus mehr Patientinnen und Patienten mit Thalidomid in der Vortherapie behandelt (etwa 80 % vs. ca. 50 bzw. 44 %). Diesbezüglich ist laut den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung vorgebrachten Einschätzungen der klinischen Experten von einer hohen Relevanz eines frühen und hochdosierten Einsatzes von Thalidomid für die fortlaufende Prognose auszugehen.</p> <p>Zusammengefasst wird die Studie LEPUS aufgrund der genannten medizinischen Gesichtspunkte nicht herangezogen, und es wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die Studien CASTOR und POLLUX abgestellt.</p>
Endpunktkategorie	Nachbeobachtungszeit (in Monaten)																													
	CASTOR (28.06.2021)			LEPUS (30.07.2021)																										
	D-Vd	Vd	Gesamt	D-Vd	Vd	Gesamt																								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	Gesamtüberleben	72,5	72,6	72,6	26,0	21,7	25,1	
	PRO (EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30)	16,1	6,9	9,0	16,6	7,1	12,2	
	Verträglichkeit	14,3	6,2	6,3	13,9	6,1	7,5	
	Exposition mit Studienmedikation	13,4	5,2	5,3	13,0	5,2	9,5	
	Abkürzungen: D-Vd: Studienarm mit Daratumumab Bortezomib und Dexamethason, OS: Gesamtüberleben (overall survival); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (patient reported outcomes) umfassen EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30; Vd: Studienarm mit Bortezomib und Dexamethason Quelle: (10, 17)							
	Die Daten der Studie LEPUS, die in der vorliegenden Stellungnahme präsentiert werden, entsprechen in der medianen Nachbeobachtungsdauer der Sicherheit, Lebensqualität sowie der medianen Behandlungsdauer denen der finalen Analyse der Studie CASTOR (Tabelle 2). Die Patienten in der Studie LEPUS wurden zwischen dem 24. Dezember 2017 und dem 06. August 2019 auf die beiden Studienarme randomisiert (18). Da die Studie LEPUS spätestens 3 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten endet, wird der finale Datenschnitt derzeit im August 2022 erwartet. Die hier präsentierten Daten vom 30.07.2021 entsprechen somit dem Stand ein Jahr vor dem finalen Datenschnitt. Die Studie LEPUS wird somit auch im finalen Datenschnitt die mediane Nachbeobachtungszeit der Studie CASTOR von 72,6 Monaten nicht erreichen.							

3.3 Endpunkte

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie LEPUS beziehen sich auf Daten, die vom Einschluss des ersten Patienten am 07.12.2017 bis zum 30.07.2021 erhoben wurden.

Die folgenden Endpunkte werden dargestellt:

- OS
- PFS
- Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS)
 - *Zeit bis zur ersten Verbesserung* und *Zeit bis zur ersten Verschlechterung* mit einer MCID von ≥ 10 (EORTC QLQ-C30) bzw. dem Schwellenwert 15 (EQ-5D VAS)
- Sicherheit und Verträglichkeit
 - Jegliche unerwünschten Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche (≥ 1 Komponente)
 - Therapieabbrüche (alle Komponenten)
 - AESI
 - Infusionsreaktionen
 - Zytopenie
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 - Sekundärmalignome
 - Blutungen
 - Hepatitis-B-Reaktivierung
 - Opportunistische Infektionen
 - Periphere Neuropathien
 - Tumorlysesyndrom
 - Intravaskuläre Haemolyse

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interferenz Blutkompatibilitätstest <p>Die Patientencharakteristika und endpunktbezogene Ergebnisdarstellung befinden sich in Anhang A. Die Operationalisierung der Endpunkte entspricht größtenteils der Studie CASTOR und kann dem Modul 4 A des Dossiers (Kapitel 4.3.1.3) (8) entnommen werden. Abweichungen in der Operationalisierung sind in den jeweiligen Ergebnistabellen (Anhang A) vermerkt.</p> <p><u>3.4 Zusammenfassung der Hauptergebnisse</u></p> <p>Die Ergebnistabellen der Studie LEPUS sind in Anhang A dargestellt.</p> <p>Zum aktuellen Datenschnitt (30.07.2021) zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes <i>Gesamtüberleben</i> im Behandlungsarm 48 Ereignisse (34,0 %) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (40,0 %). Das Hazard Ratio (HR) beträgt HR=0,67 ([95%KI 0,40; 1,12]; p=0,1268).</p> <p>Für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> zeigen sich im Behandlungsarm 95 Ereignisse (67,4 %) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (80,0 %). Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,35 [0,24; 0,51]; p<0,0001).</p> <p>Für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> zeigen sich in der Analyse der <i>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> keine signifikanten Unterschiede zum Vor- oder Nachteil des Behandlungsarmes.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> zeigt sich in der Analyse der <i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> für die Skala <i>Übelkeit und Erbrechen (≥ MCID 10)</i> ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,59 [0,37; 0,96]; p=0,0322). Für weitere <i>Symptomskalen</i> zeigen sich in der Analyse der <i>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> keine signifikanten Unterschiede zum Vor- oder Nachteil des Behandlungsarmes.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> zeigen sich in der Analyse der <i>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> keine signifikanten Unterschiede zum Vor- oder Nachteil des Behandlungsarmes.</p> <p>Für die Endpunkte <i>Jegliche UE</i> (HR=1,64 [1,18; 2,29]; p=0,0035, ergänzend dargestellt) und <i>Schwere UE</i> (CTCAE-Grad ≥3) (HR=1,82 [1,29; 2,57]; p=0,0007) zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes. Für die Endpunkte <i>Schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> und <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine Therapiekomponente)</i> zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zum Vor- oder Nachteil des Behandlungsarmes.</p> <p>Für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> zeigt sich für den Schweregrad <i>schwerwiegende UE</i> (HR=1,78 [1,01; 3,13]; p=0,0455) ein signifikanter Unterschied zum Nachteil des Behandlungsarmes. Für weitere <i>UE von besonderem Interesse</i> zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zum Vor- oder Nachteil des Behandlungsarmes.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt ergeben sich aus den Daten der Studie LEPUS keine neuen Sicherheitssignale oder Hinweise auf eine veränderte Wirksamkeit von D-Vd vs. Vd gegenüber den Ergebnissen der Studie CASTOR. Die Daten der Studie LEPUS zeigen somit, übereinstimmend mit der Einschätzung des IQWiG, konsistente Ergebnisse mit der Studie CASTOR und bestätigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von D-Vd vs. Vd in einer chinesischen Population.</p> <p><u>3.5 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</u></p> <p>Die Studie LEPUS wurde für die Zulassung von D-Vd bei den chinesischen Behörden aufgesetzt. Damit sollen die Ergebnisse der Studie CASTOR in einem rein chinesischen Patientenkollektiv und Versorgungskontext bestätigt werden. Die vorliegende Analyse vom 30.07.2021 wurde für die Zulassung von Daratumumab s.c. bei der Arzneimittelbehörde National Medical Product Administration (NMPA) in China eingereicht (16).</p> <p>Bei Betrachtung der Vortherapien lassen sich deutliche Unterschiede zwischen der Studie CASTOR und der Studie LEPUS identifizieren (Anhang A, Tabelle 39). Im deutschen Versorgungskontext sollte gemäß der S3 Leitlinie für die autologe Stammzelltransplantation (ASZT) bei ausreichend fitten Patienten als präferierte Erstlinientherapie eingesetzt werden (7). Trotz ihres jüngeren Alters erhielten Patienten in der Studie LEPUS deutlich seltener eine ASZT: Während in der Studie CASTOR mehr als 60 % vor Studienbeginn eine ASZT erhielten, lag dieser Wert in der Studie LEPUS bei unter 20 % (15, 19).</p> <p>Ein ähnliches Bild ergibt sich bei Betrachtung der Folgetherapien (Anhang A, Tabelle 2 und Studienbericht CASTOR (20)). Während Lenalidomid und Dexamethason sowohl in der Studie CASTOR als auch der Studie LEPUS der häufigste Bestandteil einer Folgetherapie waren,</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ergibt sich für die Folgetherapie mit monoklonalen Antikörpern ein anderes Bild. Von den Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, erhielten in der Studie CASTOR 62,5 % (125/200) der Patienten im Vd Arm und 6,8 % (11/161) im D-Vd Arm, eine Folgetherapie mit Daratumumab (20). Von den Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, lag in der Studie LEPUS der Anteil an Patienten, die eine Folgetherapie mit Daratumumab erhielten, bei lediglich 25,6 % (11/43; Vd) und 2,7 % (2/75; D-Vd). In der Studie LEPUS wurden keine weiteren Anti-CD38-Antikörper als Folgetherapie dokumentiert. Anti-CD38-Antikörper sind bei stark vorbehandelten Patienten empfohlen, insbesondere für solche Patienten, die noch keine Vortherapie mit einem Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, wie es im Vd Arm der Studien CASTOR und LEPUS der Fall ist (7). Anti-CD38-Antikörper sind bei stark vorbehandelten Patienten empfohlen, insbesondere für solche Patienten, die noch keine Vortherapie mit einem Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, wie es im Vd-Arm der Studien CASTOR und LEPUS der Fall ist (7).</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich damit bei Betrachtung der Vortherapien und Folgetherapien Unterschiede der Studie LEPUS im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext.</p> <p><u>3.6 Fazit</u></p> <p>Janssen legt mit dieser Stellungnahme Daten zur Studie LEPUS vor. Die Daten der Studie LEPUS zeigen übereinstimmend mit der Einschätzung des IQWiG konsistente Ergebnisse mit der Studie CASTOR und bestätigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von D-Vd vs. Vd in einem chinesischen Patientenkollektiv.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts vom 30.07.2021 wurde der primäre Endpunkt PFS bereits erreicht. In den patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit liegen Ergebnisse mit einer gegenüber der Studie CASTOR vergleichbaren Nachbeobachtungszeit vor. Für das Gesamtüberleben zeigen die Effektschätzer der Studie LEPUS die gleiche Größenordnung wie die Studie CASTOR (LEPUS: HR=0,67 [0,40; 1,12] vs. CASTOR: HR=0,74 [0,59; 0,92]). Die Vorteile in den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität bleiben bei Hinzuziehen der Evidenz von LEPUS bei einem konsistenten Sicherheitsprofil bestehen.</p> <p>In der Gesamtschau bestätigen die Ergebnisse der Studie LEPUS die von Janssen dargestellte Aussage über den beträchtlichen Zusatznutzen von D-Vd gegenüber Vd. Die beschriebenen Unterschiede zur Studie CASTOR in den Vor- und Folgetherapien weisen jedoch darauf hin, dass die Studie LEPUS in einem anderen Versorgungskontext durchgeführt wurde. Im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext sind daher aus Sicht von Janssen die Ergebnisse der Studie CASTOR maßgeblich.</p>	
S. 28, Z. 12ff	<p>4. Aufgrund von Unterschieden zwischen den Studien ist eine Metaanalyse mit festen Effekten nicht sachgerecht</p> <p>Zitat IQWiG</p> <p><i>In zahlreichen relevanten Charakteristika sind die Patientinnen und Patienten in allen 3 eingeschlossenen Studien vergleichbar. Dies betrifft insbesondere Alter, Geschlecht, ECOG-PS, ISS-Stadium und Krankheitsdauer. Neben dem Umstand, dass alle Patientinnen und Patienten der Studie LEPUS asiatischer Abstammung sind, während dies für CASTOR und POLLUX nur auf 5 % bzw. 18 % der Patientinnen und Patienten zutrifft, zeigen sich deutliche</i></p>	<p><u>Zur metaanalytischen Zusammenfassung der Studien CASTOR und POLLUX</u></p> <p>Das Design der Studien war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Demnach waren keine</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Unterschiede zwischen CASTOR und POLLUX auf der einen und LEPUS auf der anderen Seite in weiteren Merkmalen. So haben in der Studie LEPUS deutlich weniger Patientinnen und Patienten eine ASZT erhalten (20 % gegenüber 61 % und 63 % in CASTOR und POLLUX). Auch mit einer Strahlentherapie waren weniger Patientinnen und Patienten vorbehandelt. Dafür hatten in der Studie LEPUS über 70 % der Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss bereits 2 oder mehr vorherige Therapien, verglichen mit jeweils etwa der Hälfte in den Studien CASTOR und POLLUX.</i></p> <p><i>Insgesamt überwiegen die Ähnlichkeiten der Studienpopulationen aller 3 in die Bewertung eingeschlossenen Studien. Deshalb können die Ergebnisse der Studien mithilfe eines Modells mit festem Effekt zusammengefasst werden.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Eine Metaanalyse mit festen Effekten über die Studien POLLUX und CASTOR bzw. POLLUX, CASTOR und LEPUS weist Limitationen auf, die gegen eine Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe eines Modells mit festen Effekten sprechen und die Interpretierbarkeit der Metaanalyse einschränken. Im folgenden Abschnitt wird ausführlich dargelegt, warum aus Sicht von Janssen die Ähnlichkeiten der Studien nicht überwiegen und eine Metaanalyse mittels eines Modells mit festen Effekten aus den Studien POLLUX und CASTOR bzw. POLLUX, CASTOR und LEPUS im Rahmen dieser Nutzenbewertung lediglich unterstützend und nicht als geeignet zur Ableitung des Zusatznutzens betrachtet wird.</p> <p>Janssen stellte bereits im Dossier dar, dass eine metaanalytische Zusammenfassung mittels eines Modells mit festen Effekten der Studien POLLUX und CASTOR als nicht sachgerecht angesehen wird, da in den Studien POLLUX und CASTOR Therapieregime mit zwei</p>	<p>Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Wie bereits in der zurückliegenden Erstbewertung des G-BA wird für die vorliegende Bewertung diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verschiedenen Kombinationen des zu bewertenden Arzneimittels Daratumumab untersucht werden. Eine Metaanalyse unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten wurde ebenfalls im Dossier geprüft und führte weitgehend nicht zu interpretierbaren Ergebnissen. Auf Basis des IQWiG Methodenpapiers 6.1 (21) wurden daher konkludente Effekte zur Ableitung des Zusatznutzens von D-Rd und D-Vd herangezogen.</p> <p>Wie Im Dossier dargelegt, ist gemäß den Vorgaben des Methodenpapiers Version 6.1 des IQWiG eine Metaanalyse basierend auf einem Modell mit festen Effekten sachgerecht, wenn die Studien für eine statistische Zusammenfassung hinreichend homogen sind (21). Das Modell mit festen Effekten setzt den gleichen wahren Effekt in den jeweiligen metaanalytisch zusammengefassten Studien voraus. Der wahre Effekt hängt von der Homogenität der Studien ab. Zur Bewertung der klinischen Homogenität der Studien POLLUX, CASTOR und LEPUS wurden Studiendesign, Studiencharakteristika und Patientencharakteristika der Studien anhand der PICO Kriterien (Population, Intervention, Komparator, Endpunkte) verglichen. Zudem wurde die statistische Homogenität untersucht (Anhang A).</p> <p>Bei Betrachtung der <i>Patientencharakteristika</i> (Anhang A) ergeben sich prognostisch relevante Unterschiede zwischen den Studien insbesondere für</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Alter <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten in der LEPUS Studie sind im Median ungefähr 4 Jahre jünger als in der Studie POLLUX und 3 Jahre jünger als in der Studie CASTOR. • die Vortherapien 	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten in den Studien POLLUX und CASTOR waren seltener refraktär zu einer Vortherapie: POLLUX 33,9 %; CASTOR 43,6 %; LEPUS 71,1 %. ○ Patienten in den Studien POLLUX und CASTOR erhielten deutlich häufiger eine ASZT: POLLUX 63,3 %; CASTOR 61,4 %; LEPUS 19,9 %. <p>Refraktärität gegenüber einer Vortherapie ist gemäß deutscher S3-Leitlinie ein prognostisch ungünstiger Faktor (7). Zudem sollte laut Leitlinie eine ASZT bei ausreichend fitten Patienten als präferierte Erstlinientherapie eingesetzt werden (7). Trotz ihres jüngeren Alters erhielten Patienten in der LEPUS Studie deutlich seltener eine ASZT als Vortherapie.</p> <p>In der Intervention der Studien werden Therapieregime mit zwei verschiedenen Kombinationen des zu bewertenden Arzneimittels Daratumumab untersucht. In den Studien CASTOR und LEPUS basiert das Therapieregime auf dem Proteasominhibitor Bortezomib, während es in der Studie POLLUX auf dem Immunmodulator Lenalidomid basiert. Proteasominhibitoren und Immunmodulatoren haben grundsätzlich verschiedene Wirkmechanismen und Nebenwirkungsprofile. Zudem wird Bortezomib gemäß Fachinformation für 8 Zyklen à 21 Tage verabreicht, Lenalidomid hingegen als Dauertherapie bis zum Krankheitsprogress in 28-Tage Zyklen (22, 23). Die Intervention unterscheidet sich somit auch dahingehend, dass in der Studie POLLUX über die gesamte Behandlungsdauer die Dreierkombination D-Rd verabreicht wird, während der Interventionsarm in den Studien CASTOR und LEPUS nach 8 Zyklen unter D-Vd, ausschließlich Daratumumab als Dauertherapie bis zum Progress erhält. Gleiches gilt für die Vergleichsarme (CASTOR und LEPUS: Vd; POLLUX: Rd): Die Studientherapie im Vd-Arm endet jeweils nach 8 Zyklen (13). Dies könnte insbesondere im Hinblick auf den Kontrollarm bei der mit den finalen</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenschnitten längeren Beobachtungszeit zu Heterogenität der Beobachtungszeiten zwischen den Studien führen.</p> <p>Somit besteht in der Gesamtschau Unsicherheit bezüglich der Homogenität der drei Studien. Aufgrund der Heterogenität der Studien auf Basis der PICO Kriterien, ist eine metaanalytische Zusammenfassung mittels eines Modells mit festen Effekten der drei Studien nicht sachgerecht und die Aussagekraft und Interpretierbarkeit limitiert. Die Metaanalyse mit festen Effekten ist daher aus Sicht von Janssen ausschließlich dafür geeignet, die Konsistenz der Ergebnisse in den patientenrelevanten Endpunkten zu stützen, kann jedoch nicht als maßgeblich für die Nutzenbewertung angesehen werden. Insbesondere eine Interpretation von Ergebnissen auf Detailebene, wie beispielsweise der vom IQWiG festgestellten Subgruppeninteraktionen für das ISS-Stadium im Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder für das Alter im Endpunkt EORTC-QLQ-C30 - Soziale Funktion, ist aufgrund der Limitationen nicht sachgerecht und sollte aus Sicht von Janssen bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Die Metaanalyse mit festen Effekten der Studien POLLUX, CASTOR und LEPUS ist daher lediglich unterstützend in Anhang A dargestellt. Sie zeigt ein konsistentes Bild zu der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien POLLUX und CASTOR.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der hier und im Dossier dargestellten Limitationen einer Metaanalyse mittels eines Modells mit festen Effekten ist die Interpretierbarkeit der Metaanalyse im vorliegenden Fall insgesamt limitiert. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung ist die Metaanalyse daher lediglich unterstützend und nicht als geeignet zur Ableitung des Zusatznutzens zu betrachten.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Weitere Themen, zu denen Stellung genommen wird:	
S. 36, Z. 20ff	<p>5.1 Berücksichtigung der PRO-Analysen „Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. Verbesserung vs. Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung bzw. Verbesserung“</p> <p>Zitat IQWiG:</p> <p><i>Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben ist die Beobachtungsdauer für die Endpunkte Gesundheitszustand, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum einen gegenüber dem medianen Gesamtüberleben systematisch verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen der jeweiligen Studien deutlich unterschiedlich (vgl. Tabelle 8 und Tabelle 10). Hieraus ergeben sich Schwierigkeiten bei der Interpretation der Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften (bestätigten) Verbesserung oder Verschlechterung, die detailliert in der Dossierbewertung A21-153 erläutert sind [42].</i></p> <p>[...]</p>	<p><i>Symptomatik; Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala); Lebensqualität</i></p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Aus diesen Gründen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In Übereinstimmung mit den zuletzt durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation des Multiplen Myeloms (vgl. Vorgangsnummer 2021-05-15-D-676 (24) und 2021-08-01-D-716 (25) wurden im Dossier zusätzlich zu den Auswertungen der Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung auch Auswertungen der Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt.</p> <p>Die Analysen der Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung können patientenrelevante Aspekte in der Nutzenbewertung beleuchten, die von einer Analyse der Zeit bis zur <i>ersten</i> Verbesserung/Verschlechterung nicht abgedeckt werden. Sie werden daher von Janssen grundsätzlich als eine für die Nutzenbewertung relevante Analyseform betrachtet.</p> <p>Allerdings bestehen in der vorliegenden Nutzenbewertung Unterschiede in den Nachbeobachtungszeiten, die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse einschränken. Dies wurde im Nutzendossier bereits dargestellt und auch das IQWiG bestätigt diese Einschätzung.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37, Z. 7ff	<p>5.2 Klarstellung der Darstellung der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion</p> <p>Zitat IQWiG:</p> <p><i>Die dem Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse gehen in den eingeschlossenen Studien außerdem in die Auswertungen zu UEs (Gesamtraten und spezifische UEs) ein. Dass es sich bei einzelnen spezifischen UEs um die Symptome einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion handelt, ergibt sich dabei aus der Plausibilität der Symptome für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (z. B. bevorzugter Begriff [PT] Dyspnoe, Husten, Rachenreizung und Bronchospasmus aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) sowie aus dem typischerweise frühen Auftreten zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Daratumumab (siehe Kaplan-Meier-Kurven in Anhang D). Sofern sich bei diesen spezifischen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt und die in Anhang E dargestellten Häufigkeitsgrenzen überschritten werden, werden die dem Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse in der Nutzenbewertung somit über die spezifischen UEs abgebildet (siehe Tabelle 15).</i></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion in die Auswertungen der UE eingegangen sind und nennt beispielhaft die Gesamtraten und die von ihm definierten <i>spezifischen UE</i>.</p> <p>Es begründet die Annahme, dass es sich bei bestimmten auch für das Zytokinfreisetzungssyndrom bekannten Symptomen, um Symptome einer Infusionsreaktion handeln müsse, mit dem aus Kaplan-Meier-Kurven (KM-Kurven) ersichtlichen frühen Auftreten dieser Ereignisse. Es folgert sodann, dass Infusionsreaktionen daher über diese</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spezifischen UE abgebildet würden, sofern sich bei diesen spezifischen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeige und die in Anhang E der Nutzenbewertung dargestellten Häufigkeitsgrenzen überschritten würden.</p> <p>Hierzu ist folgendes anzumerken:</p> <p>Die in den Studienberichten beschriebenen Infusionsreaktionen sind als <i>UE von besonderem Interesse</i> (AESI) aufgeführt. Infusionsreaktionen treten insbesondere während der ersten Infusion mit Daratumumab auf, daher ist in der Tat erwartbar, dass sich dies im KM-Kurvenverlauf der entsprechenden Symptome widerspiegelt und einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erklären kann. Es folgt aber aus dem frühen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ausweislich des Verlaufs der KM-Kurve und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen nicht im Umkehrschluss, dass es sich bei diesem ganz oder teilweise um eine Infusionsreaktion handeln muss.</p> <p>Als <i>Ereignisse von besonderem Interesse</i> (AESI) wurden Infusionsreaktionen mit Daratumumab in allen Daratumumab-Studien eng monitoriert, wobei die Zuordnung von unerwünschten Ereignissen als im Zusammenhang mit einer Infusion stehende Reaktionen durch die Prüfarzte erfolgte (13, 26, 27). Alle Infusionsreaktionen wurden in den jeweiligen Studienberichten für die Studien POLLUX, CASTOR und LEPUS nach MedDRA SOC und PT aufgelistet (15, 19, 20, 28, 29). Daher ist es nicht erforderlich, aus Symptomen für ein Zytokinfreisetzungsyndrom (das als Immunreaktion innerhalb von Tagen nach Gabe einer Therapie einsetzen kann) auf mögliche Infusionsreaktionen (die in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion stehen) zu schließen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von Janssen ist klarzustellen, dass die in den Studienberichten dokumentierten Infusionsreaktionen überwiegend im Schweregrad 1 oder 2 auftraten. Das IQWiG verweist hingegen für <i>spezifische UE</i> auf Tabelle 15 (S. 44 der Nutzenbewertung (1)) mit folgenden SOC/PT und Schweregraden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periphere Neuropathie ANE (HLT, schwere UEs) (Studie CASTOR) • Erbrechen (PT, UEs) • Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) • Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) • Diarrhö (PT, schwere UEs) • Hypertonie (PT, schwere UEs) <p>Es trifft zu, dass die höhere Rate an Ereignissen beim PT Erbrechen unter Daratumumab auch auf Infusionsreaktionen zurückzuführen ist, die fast ausschließlich im Schweregrad 1 und 2 auftraten. Ansonsten lassen sich nur wenige der in den Studien aufgetretenen Infusionsreaktionen den vom IQWiG aufgelisteten Ereignissen und Schweregraden zuordnen:</p> <p>In den Studien POLLUX und LEPUS hatten insgesamt jeweils 5,7 % (n/N: 16/283, Studie POLLUX; 8/140, Studie LEPUS) bzw. 9,5 % (n/N: 23/243, Studie CASTOR) der Patienten eine Infusionsreaktion vom Schweregrad 3 (8). Es wurden keine Infusionsreaktionen vom Grad 4 oder 5 berichtet (15, 19, 29). Die Infusionsreaktionen vom Schweregrad ≥ 3 sind größtenteils der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> (Studie POLLUX 7/283 (2,5 %) Patienten, Studie CASTOR 14 (5,8 %) Patienten, Studie LEPUS 2 (1,4%)</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten) und dem PT <i>Hypertonie</i> (Studie POLLUX 2/283 (0,7 %) Patienten, Studie CASTOR 7 (2,9 %) Patienten, Studie LEPUS 4 (2,9%) Patienten) zuzuordnen (15, 30, 31).</p> <p>Kein Studienteilnehmer hatte im Zusammenhang mit einer Infusion ein Ereignis vom Schweregrad ≥ 3 in den <i>spezifischen UE HLT Periphere Neuropathie, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> und PT <i>Diarrhö</i> (15, 19, 29-31).</p> <p>Insgesamt entsprechen die in den Studien POLLUX, CASTOR und LEPUS beobachteten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab. Sie treten überwiegend zu Beginn der Therapie auf und sind größtenteils vom Grad 1 und 2 (3, 4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Infusionsreaktionen wurden in den Studien POLLUX, CASTOR und LEPUS adäquat erhoben und wurden in den Studienberichten transparent aufgeschlüsselt nach SOC und PT dargestellt. Diese spiegeln sich in den im Dossier dargestellten Vergleichen der SOC und PT wider. Es handelt sich größtenteils um Nebenwirkungen vom Grad 1 und 2. Diese sind überwiegend den <i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Erkrankungen der Atemwege (jegliche UE), des Brustraums und Mediastinums (jegliche UE)</i> zuzuordnen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A22-40. Version: 1.0. Stand: 28.06.2022.* 2022 [19.11.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5646/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-812.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason) - (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-812).* 2022. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/809/>.
3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022.* 2022. www.fachinfo.de.
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Februar 2022.* 2022. www.fachinfo.de.
5. EUnetHTA 21. *EUnetHTA 21 – Individual Practical Guideline Document. D4.5 – APPLICABILITY OF EVIDENCE – PRACTICAL GUIDELINE ON MULTIPLICITY, SUBGROUP, SENSITIVITY AND POST HOC ANALYSES. Version 0.3, 04/07/2022.* 2022 [20.07.2022]. <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2022/07/D4.5-Applicability-of-Evidence-For-Public-Consultation-v1.0.pdf>.
6. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. *International staging system for multiple myeloma.* Journal of clinical oncology. 2005;23(15):3412-3420.
7. AWMF. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom.* 2022 [15.03.2022]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL.html>.
8. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Daratumumab (Darzalex®). Modul 4 A. Stand: 31.03.2022.* 2022 [20.07.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5645/2022_03_31_Modul4A_Daratumumab.pdf.
9. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4A Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.* . 2017 [16.03.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2043/2017-08-15_Modul4A_Daratumumab.pdf.
10. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen der Studie LEPUS 54767414MMY3009 Datacut 2.Efficacy Analysis* 2022.
11. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen der Studie LEPUS 54767414MMY3009 Datacut 2. PRO Analysis.* 2022.
12. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen der Studie LEPUS 54767414MMY3009 Datacut 2. Safety Analysis.* 2022.
13. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Subjects With Relapsed or*

- Refractory Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY3009; Amendment 5. Phase 3. Date: 2 September 2021. 2021.*
14. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY3009; Phase 3. JNJ54767414 (daratumumab). Date: 16 March 2018. 2018.*
 15. Janssen Research & Development. *Clinical Study Report. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 54767414MMY3009; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 05 March 2020. 2020.*
 16. Janssen Research & Development. *Abbreviated Clinical Study Report. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY3009; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 11 February 2022. 2022.*
 17. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3004 CASTOR (Baselinecharakteristika, Medianes Follow-Up, Mortalität, Morbidität). 2022.*
 18. Lu J, Fu W, Li W, Hu J, An G, Wang Y, et al. *Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(9):e699-e709.
 19. Janssen Research & Development. *Clinical Study Report. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Protocol 54767414MMY3004; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 27 July 2016. 2016.*
 20. Janssen Research & Development. *Abbreviated Final Overall Survival Analysis Clinical Study Report. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. CASTOR; Protocol 4767414MMY3004; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 19 November 2021. 2021.*
 21. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022 [17.03.2022]. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.*
 22. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Mai 2021. 2021. www.fachinfo.de.*
 23. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation Revlimid® Hartkapseln. Stand: September 2021. 2021. www.fachinfo.de.*
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples*

- Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason). Stand: 4. November 2021. 2021 [17.03.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8002/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_nAWG_D-676_TrG.pdf.*
25. 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 Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)). Stand: 03. Februar 2022. 2022 [21.03.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8236/2022-02-03_AM-RL-XII_Daratumumab_D-716_TrG.pdf.*
 26. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY3004; Phase 3; Amendment INT-7; JNJ-54767414 (daratumumab). 31 March 2021. 2021.*
 27. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 54767414MMY3003; Phase 3. Amendment INT-9. 6 April 2021. 2021.*
 28. Janssen Research & Development. *Abbreviated Final Overall Survival Analysis Clinical Study Report. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. POLLUX; Protocol 54767414MMY3003 Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 8 February 2022. 2022.*
 29. Janssen Research & Development. *Clinical Study Report. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Protocol 54767414MMY3003; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 27 July 2016. 2016.*
 30. Janssen-Cilag GmbH. *Safety Analysis Set: Analysis of AESI by SOC by PT Endpoints for Treatment-emergent any adverse events (TEAE) (ANYAE). MMY3004 (DVd vs Vd). 2022.*
 31. Janssen-Cilag GmbH. *Safety Analysis Set: Analysis of AESI by SOC by PT Endpoints for Treatment-emergent any adverse events (TEAE) (ANYAE). MMY3003 (DRd vs Rd). 2022.*

5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA

Datum	12.07.2022
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex Vorgangsnummer 2022-04-01-D-812
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Anwendungsgebiet, auf das sich das Nutzenbewertungsverfahren 2022-04-01-D-812 bezieht, ist Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) oder mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.¹ Im Rahmen eines erneuten Nutzenbewertungsverfahrens von Daratumumab, welches aufgrund einer Befristung durchgeführt wird, erfolgte am 01.07.2022 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).²</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studien POLLUX zur Untersuchung von DRd gegenüber Rd und CASTOR zur Untersuchung von DVd gegenüber Vd vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben konnte in der Metaanalyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab gezeigt werden. Des Weiteren konnten statistisch signifikante Vorteile bei folgenden Endpunkten gezeigt werden: Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Krankheitsprogression, Ansprechen, Minimale Resterkrankung (MRD) und Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie.</p> <p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab durch das IQWiG fließen patientenrelevante Endpunkte nicht in die Bewertung ein. Auch wenn der pU auf Basis dieser Endpunkte keinen Zusatznutzen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ableitet, vertritt BMS die Position, dass diese in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V berücksichtigt werden sollen.</p> <p>Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®), Elotuzumab (Empliciti®) und Idecabtagen vicleucel (Abecma®) vertreibt BMS mehrere 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.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24	<p>Endpunkt Progressionsfreies Überleben</p> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht ein, obwohl dieser der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien POLLUX und CASTOR war. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>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 zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war der primäre Endpunkt der CASTOR- und POLLUX-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien oder dem Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Das PFS war in beiden Studien im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.⁴ 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.⁵ Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.^{6,7,8} Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplen Myelom.^{4,8,9,10}</p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.¹¹ Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.¹² Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.⁴ 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.¹³</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung des PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p>	

Literaturverzeichnis

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf
2. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5646/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-812.pdf
3. SCHMIDT, U. & JUNG CURT, 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: 14.02.2022.
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: 14.02.2022.
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.

5.3 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	07.07.2022
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex) [®]
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Juli 2022 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex®) im folgenden Anwendungsgebiet veröffentlicht (1):</p> <p>„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.“</p> <p>Takeda nimmt nachfolgend Stellung zu folgenden spezifischen Aspekten:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie2) Patientenrelevanz der minimalen Resterkrankung	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Tab. 2	<p>1. <u>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Anmerkung</p> <p>Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <p>Aus Sicht von Takeda ist die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar. Die aufgeführten Zweifachkombinationstherapien Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie Bortezomib in Kombination mit Dexamethason haben sich in mehrerer Nutzenbewertungsverfahren als deutlich unterlegen erwiesen. Im Vergleich zu Lenalidomid +</p>	<p>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.</p> <p>Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid 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.</p> <p>Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen des G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason festgestellt. Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dexamethason wurde für Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason sowie Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen (2, 3), für Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason ein geringer Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt (4). Die Kombination aus Carfilzomib + Dexamethason erhielt einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib + Dexamethason (2).</p> <p>Zudem gibt es mit Elotuzumab und Isatuximab (jeweils in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) Kombinationstherapien, die für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom mit mindestens zwei Vortherapien zugelassen sind (und somit relevant das vorliegende Anwendungsgebiet sind) und darüber hinaus einen quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen bekommen haben (5, 6). Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ist ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen (nach einer bzw. zwei Vortherapien). Der Triplett-Therapie wurde in der Behandlung von Patienten 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</p>	<p>Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021), weshalb diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p> <p>Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer vorangegangenen Therapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid + Dexemethason zugesprochen (7).</p> <p>Die deutliche Überlegenheit der Dreifachkombinationstherapien im Vergleich zu den Zweifachkombinationen spiegelt sich auch in der aktuellen S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit MGUS oder Multiplen Myelom wider. Als evidenzbasierte Empfehlung soll im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, eine Triplett-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid (i.d.R. Dexamethason) angewendet werden, wobei unter neuen Substanzen monoklonale Antikörper, Immunmodulatoren und Proteasom-Inhibitoren verstanden werden (Empfehlungsgrad A) (8). In der Behandlung des Myelom-Rezidivs zeigten Triplett-Therapien im Vergleich zu Dubletten in mehreren randomisierten Studien und Meta-Analysen höhere Ansprechraten, sowie ein längeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben (z.B. ergab eine Metaanalyse aus 5 unterschiedlichen Phase III Studien ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben der Triplett-Therapien im Vergleich zur Dublett-Kombinationstherapien) (9).</p> <p>In den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason begründet der G-</p>	<p>Endpunkten zeigten. Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie mit Beschluss des G-BA vom 21. April 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Die wissenschaftliche Datengrundlage ließ eine Quantifizierung nicht zu. Diese Kombinationstherapie kommt derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Die Kombinationstherapie aus Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Juni 2021 für Erwachsene sowohl nach einer Vortherapie als auch nach mind. zwei Vortherapien und mit Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie zugelassen. Mit Beschluss vom 3. Februar 2022 wurde vom G-BA für Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Diese Kombinationstherapie kommt derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BA die Auswahl der Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet mit unterschiedlichen Toxizitätsprofilen der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (10). Es ist unstrittig, dass das Sicherheitsprofil eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung spielt und für Patienten mit geringer Fitness auch Zweifachkombinationen in Betracht kommen. Allerdings gibt es eine Reihe von krankheits-, patienten- und therapiespezifischen Faktoren, die ebenfalls die Wahl der Therapie beeinflussen, darunter Zytogenetik, Krankheitsstadium, Ansprechen auf die vorangegangene Myelom-Therapie sowie der Therapiewunsch des Patienten (8), die bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugrundeliegenden Nutzenbewertungsverfahren nicht berücksichtigt wurden. In Bezug auf die Patientenperspektive kann hier beispielhaft Ixazomib angeführt werden, das sich aufgrund seiner guten Verträglichkeit und der einfachen Handhabung mittels einmal wöchentlich oraler Einnahme insbesondere für ältere und gebrechlichere Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Mobilität, Patienten, die auf Pflegekräfte angewiesen sind und für Patienten, für die der Weg zur Klinik aufgrund ihrer Wohnlage sehr beschwerlich ist, eignet (Bericht von Myeloma Patients Europe, 2021). Für Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten</p>	<p>Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie auch Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason und die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, Selinexor, Idecabtagen Vicleucel sowie Ciltacabtagene Autoleucel 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.</p> <p>Mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 wurde in der Nutzenbewertung für die Kombinationstherapien Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason sowie mit Lenalidomid und Dexamethason jeweils ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib bzw. Lenalidomid jeweils in Kombination mit Dexamethason ausgesprochen. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 1. April 2022 befristet, die entsprechende erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf ist Gegenstand der vorliegenden Bewertung.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>haben, entschied der G-BA auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid + Dexamethason. Besonders hervorzuheben ist, dass für die Zugabe von Ixazomib zur Doublette keine substanziiell erhöhte Toxizität festgestellt wurde (11). Die Bestimmung von gut verträglichen Zweifachkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bei gleichzeitiger Nichtberücksichtigung von wirksamen und gut verträglichen Dreifachkombinationen erscheint auch unter diesem Gesichtspunkt nicht gerechtfertigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Nach Auffassung von Takeda stellen die Zweifachkombinationen von Lenalidomid und Bortezomib aufgrund ihres nachweislich geringeren Wirksamkeit im Vergleich zu Dreifachkombinationstherapien in der Gesamtschau keine zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und Nutzenbewertungen sollten zumindest ergänzend die Kombinationstherapien Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason, Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason, Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason sowie Ixazomib +</p>	<p>Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die Kombinationen von Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib mit Dexamethason oder Lenalidomid mit Dexamethason oder Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lenalidomid + Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen werden.	
S. 34, Z. 3-26	<p>2. <u>Patientenrelevanz der minimalen Resterkrankung</u></p> <p>Anmerkung</p> <p>Als minimale Resterkrankung (MRD) bezeichnet man beim Multiplen Myelom (MM) eine geringe Anzahl von Krebszellen, die nach der Behandlung überleben (12). Nach der Definition der International Myeloma Working Group (IMWG) aus dem Jahr 2016 ist die MM-MRD das Fortbestehen oder Wiederauftreten einer sehr geringen Anzahl von Krebszellen bei Patienten in kompletter Remission CR mit etwa 1 Tumorzelle auf mindestens 10^5 normale Knochenmark-Zellen (13).</p> <p>Der MRD-Status ist bei Patienten mit Multiplem Myelom ein bedeutender prognostischer Faktor für eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Gesamtüberlebenszeit (OS). Eine umfassende Metaanalyse ergab, dass MRD-Negativität im Vergleich zum MRD-positivem Status mit einem signifikant verlängertem PFS (HR, 0,33; 95%-KI, 0,29-0,37; $P < 0,001$) und OS (HR,</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>0,45; 95%-KI, 0,39-0,51; P< 0,001) assoziiert ist, unabhängig von der Art der Erkrankung (neu diagnostizierte und rezidierte/refraktäre Erkrankung) (14).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Nutzendossier zu Daratumumab Auswertungen zum Endpunkt MRD in Form der MRD-Negativitätsrate dargestellt, operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer MRD (negativer MRD-Status) zu irgendeinem Zeitpunkt nach der ersten Dosis der Studienmedikation. Als Schwellenwerte wurden 10^{-4}, 10^{-5} und 10^{-6} Zellen festgelegt (15). Das IQWiG hat diesen Endpunkt als nicht patientenrelevant erachtet und die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (1).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die MRD-Negativität ist ein valider Surrogatendpunkt für das PFS und OS bei Patienten mit Multiplem Myelom. Die Ergebnisse zur MRD-Negativität sollten daher für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Dossierbewertung. Auftrag: A22-40, Version: 1.0, Stand: 28.06.2022. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze); Stand: 15.02.2018. 2018a.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze); Stand: 15.02.2018. 2018b.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab; Stand: 01.12.2016. 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Elotuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason); 16.12.2021. 2021a.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Stand: 04.11.2021. 2021b.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Stand: 03.02.2022. 2022a.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>; letzter Zugriff am 06.07.2022. 2022.
9. 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;113:249-55.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Isatuximab

(neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason); Stand: 04.11.2021. 2021c.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason); Stand: 21.04.2022. 2022b.

12. Ding H, Xu J, Lin Z, Huang J, Wang F, Yang Y, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: current status. *Biomark Res.* 2021;9(1):75.

13. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, 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.

14. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020;4(23):5988-99.

15. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daratumumab, Modul 4A; Stand: 31.03.2022. 2022.

5.4 Stellungnahme der Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Datum	20.Juli 2022
Stellungnahme zu	Daratumumab (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapien)
Stellungnahme von	Stemline Therapeutics Switzerland GmbH Dr. Franz J. Lechner Grafenaustrasse 3, 6300 Zug

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stemline Therapeutics Switzerland GmbH (im Weiteren: Stemline) plant das Arzneimittel Nexpovio® (Wirkstoff: Selinexor) in diesem Jahr in Deutschland erstmalig in den Verkehr zu bringen. Ähnlich wie Daratumumab wird Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit einem Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, angewendet. Selinexor hat für diese Indikation am 19. Mai 2022 eine Positive Opinion des CHMP erhalten und wird voraussichtlich im Sommer 2022 die Zulassung dafür erhalten (Genehmigung der europäischen Kommission). Aus diesem Grund möchte sich Stemline am Stellungnahmeprozess für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab beteiligen und sich insbesondere zu den unerwünschten Ereignissen (UE) und zur peripheren Neuropathie (PN) unter der Bortezomib-Behandlung äußern.</p> <p><u>Zu unerwünschten Ereignissen unter der Therapie mit Daratumumab:</u></p> <p>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) ist zugelassen zur Anwendung bei Erwachsenen mit einem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. In Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) Janssen-Cilag GmbH (im Weiteren: Janssen) Ergebnisse der beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) POLLUX und CASTOR dar und leitet anhand dieser den Zusatznutzen der beiden 3-fach-Kombinationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) her. Der Komparator in beiden Studien ist die</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend steht eine deutliche Verbesserung angesichts der Verlängerung der Überlebenszeit einem Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE gegenüber.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jeweilige 2-fach-Kombination, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Die Daratumumab-Kombinationen zeigen für das Gesamtüberleben (OS) konsistent signifikante Vorteile gegenüber den 2-fach-Kombinationen. Dem gegenüber stehen signifikante Nachteile in den unerwünschten Ereignissen (insbesondere schwere UE). Das IQWiG schlägt in der Folge vor, das Ausmaß des Zusatznutzen für eine Teilpopulation von „beträchtlich“ (resultierend aus den Vorteilen im OS) auf „gering“ herabzustufen. Stemline widerspricht diesem Vorgehen. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p>Im Falle von DRd bzw. DVd wird Daratumumab zusätzlich zu den jeweiligen 2-fach-Kombinationen Rd und Vd gegeben. Mit jedem zusätzlichen Wirkstoff verändert sich das Nebenwirkungsprofil. Stemline ist der Ansicht, dass insbesondere auch eine mögliche Vorbeugung und das Management von Nebenwirkungen bei der Beurteilung der Relevanz von UE zu berücksichtigen sind. Beispielsweise ist das UE Neutropenie, das unter Daratumumab signifikant häufiger aufgetreten ist, ein bekanntes UE, das zum einen durch den Patienten nicht direkt spürbar ist und zum anderen durch Gabe von Wachstumsfaktoren gut therapierbar ist. Gleichwohl sind mögliche Komplikationen im Rahmen einer Neutropenie, wie Infektionen präventiv wie auch elektiv durch Antibiotika in der Regel gut behandelbar. In der Folge ist der allgemeine Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten in den Studien nicht beeinträchtigt und UE wie Neutropenien führen zudem auch nicht zu häufigeren Therapieabbrüchen. Die Nachteile der UE haben somit in diesem Fall eine geringe Bedeutung und sollten in der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens keine Relevanz haben.</p>	<p>Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vorliegt.</p>

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zur Peripheren Neuropathien unter Behandlung mit Bortezomib</u></p> <p>Die periphere Neuropathie (PN) stellt ein krankheitsbedingtes Symptom des Multiplen Myeloms dar, das zu äußerst unangenehmen Symptomen wie Schwäche, Taubheit und Schmerzen in den Extremitäten führt. Zusätzlich kann das Risiko für eine PN durch die medikamentöse Behandlung des Multiplen Myeloms erhöht werden. Insbesondere Bortezomib ruft häufig PN hervor. Die PN kann für Monate persistieren oder die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität der Patienten für den Rest des Lebens negativ beeinflussen. Es ist somit von hoher Relevanz unter der Behandlung mit Bortezomib das Auftreten einer PN zu überwachen und auch die Entwicklung von Therapieoptionen mit reduziertem Risiko für PN zu fördern. In Modul 4 des Nutzendossiers wird die PN berichtet als UE von besonderem Interesse in der Studie CASTOR, in der DVd gegen Vd verglichen wird. Dieses Vorgehen erscheint sachgerecht und bekräftigt die therapeutische Notwendigkeit, die PN bei der Behandlung des Multiplen Myeloms zu reduzieren.</p>	<p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Für die spezifischen UE Erbrechen (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE), Diarrhö (PT, schwere UE) und Hypertonie (PT, schwere UE) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie.</p> <p>Für den Endpunkt periphere Neuropathie (anderswo nicht erfasst (ANE); HLT, schwere UE) zeigte sich in der Studie CASTOR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Dieser Endpunkt ist als spezifisches UE von Bortezomib nur für Patientinnen und Patienten, die mit Bortezomib behandelt wurden, von besonderem Interesse.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	21.07.2022
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) bzw. die Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S. 34 f.). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in den Studien CASTOR und POLLUX wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.</p> <p>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 gesundheits-bezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Jordan 2013, Ludwig 2014, Mols 2012). 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.</p> <p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteil-plasmozytome. 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 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war der primäre Endpunkt der CASTOR- und POLLUX-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien oder dem Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Das PFS war in beiden Studien im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 2008, Stringer 2011).</p> <p>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 Zulassungs-behörden (EMA 2019, FDA 2018) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (DGHO 2018).</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
<p>In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität bis zu Werten von 10^{-4}, 10^{-5} und 10^{-6} nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S. 34 f.).</p> <p>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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aktuellen IMWG Kriterien eine komplette Remission erreicht haben, ermöglicht eine noch sensitivere bzw. tiefergehende Bestimmung der verbliebenen Krankheitslast (Davies 2017, DGHO 2018). Ein negativer 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).</p> <p>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 Gesamt-überleben 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).</p> <p>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.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5	<p>Anmerkung: <i>[...] Abweichend vom pU wird zusätzlich die Studie LEPUS als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen. [...]</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien CASTOR und POLLUX sind für diese Nutzenbewertung als relevant zu betrachten. Der Einschluss der Studie LEPUS in die Nutzenbewertung durch das IQWiG ist in Frage zu stellen. Für die LEPUS Studie lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ausschließlich Daten zum ersten Datenschnitt vor. Folglich waren durch eine kürzere Beobachtungsdauer die Anzahl der Ereignisse im Gesamtüberleben deutlich geringer im Vergleich zu den Studien CASTOR und POLLUX. Hierdurch besteht keine Vergleichbarkeit der Ergebnisse der LEPUS Studie mit den Studien CASTOR und POLLUX. Zudem wurden deutlich weniger Patienten in die LEPUS Studie eingeschlossen. Des Weiteren unterscheiden sich die Patientenpopulationen in den Merkmalen Abstammung, Myelom Typ, Anzahl der Vortherapien und Anzahl der Immunmodulatoren-Vortherapien. Hierdurch wird insgesamt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse im Gesamtüberleben erschwert.</p>	<p><u>Zur Relevanz der Studie LEPUS</u></p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung wurde die Studie LEPUS vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung nicht herangezogen, dass für die Studie noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien. Die Ergebnisse aus dem 1. Datenschnitt seien aufgrund der geringen Ereigniszahlen im Endpunkt Gesamtüberleben nicht relevant, die Ergebnisse des 2. Datenschnitts seien zu kurzfristig vor Dossiereinreichung verfügbar gewesen. Im Dossier wurden somit keine aufbereiteten Daten aus der Studie LEPUS vorgelegt.</p> <p>Demgegenüber wurde die Studie LEPUS in der Dossierbewertung des IQWiG als für die Nutzenbewertung relevant erachtet. Laut IQWiG erfülle die Studie LEPUS die Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung und sei als relevante Studie im Anwendungsgebiet heranzuziehen. Zudem stamme der Studienbericht zum 2. Datenschnitt vom 11. Februar 2022, so dass nach Einschätzung des IQWiG eine Berücksichtigung der bisher vorliegenden Ergebnisse im Dossier möglich gewesen wäre.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass sich im Studienbericht für den 2. Datenschnitt lediglich Daten zum Gesamtüberleben finden und darüber hinaus auch für den 1. Datenschnitt verwertbare Daten zu den Nebenwirkungen fehlen, wurde die Studie LEPUS in der</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nutzenbewertung des IQWiG nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; verfügbare Ergebnisse wurden jedoch ergänzend dargestellt. Angesichts der geringen Patientenzahl der Studie LEPUS sowie der Ähnlichkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zu den Ergebnissen der Studien CASTOR und POLLUX wurde in der IQWiG-Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die Ergebnisse aus der Studie LEPUS die Gesamtabwägung nicht infrage stellen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie LEPUS vorgelegt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie LEPUS denjenigen aus den Studien CASTOR und POLLUX ähneln und sich keine gegenläufigen Resultate abzeichnen, folgt der G-BA der Einschätzung des IQWiG dahingehend, dass die Studie LEPUS die Gesamtabwägung nicht infrage stellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Studie LEPUS jedoch aufgrund medizinischer Gesichtspunkte nicht herangezogen. Die medizinischen Gesichtspunkte bilden sich in den unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der asiatischen Studienpopulation insbesondere hinsichtlich der Vortherapien ab, auf welche auch seitens der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>hingewiesen wurde. So waren in der Studie LEPUS die Patientinnen und Patienten verglichen mit den Studien CASTOR und POLLUX stärker vorbehandelt. In der Studie LEPUS hatten ca. 72 % bereits zwei oder mehr Therapien erhalten gegenüber jeweils etwa 50 % in der Studie CASTOR bzw. POLLUX. Weiter hatten in der Studie LEPUS weniger Patientinnen und Patienten eine autologe Stammzelltransplantation als Vortherapie erhalten (etwa 20 % vs. 61 bzw. 63 %). Zudem wurden in der Studie LEPUS weitaus mehr Patientinnen und Patienten mit Thalidomid in der Vortherapie behandelt (etwa 80 % vs. ca. 50 bzw. 44 %). Diesbezüglich ist laut den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung vorgebrachten Einschätzungen der klinischen Experten von einer hohen Relevanz eines frühen und hochdosierten Einsatzes von Thalidomid für die fortlaufende Prognose auszugehen.</p> <p>Zusammengefasst wird die Studie LEPUS aufgrund der genannten medizinischen Gesichtspunkte nicht herangezogen, und es wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die Studien CASTOR und POLLUX abgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Avet-Loiseau, H., He, J., Gries, K. S., Pei, H., Saha, S., Chiu, C., Cote, S. und Lam, A. 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 Am Soc Hematol Educ Program* 2017(1): 205-211.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (DGHO) 2018. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 08.07.2022.
4. 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/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf, abgerufen am: 08.07.2022.
5. Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Blade, J. und Ludwig, H. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22(8): 1485-1493.
6. 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: 08.07.2022.
7. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 08.07.2022.
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: 08.07.2022.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (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: 08.07.2022.
10. Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., Ishak, J., Payne, K., Lordan, N., Kyriakou, C., Williams, C. D., Peters, S. und Davies, F. E. 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., Palumbo, A., Garcia Sanz, R., Powles, R., Lentzsch, S., Ming Chen, W., Hou, J., Jurczynszyn, A., Romeril, K., Hajek, R., Terpos, E., Shimizu, K., Joshua, D., Hungria, V., Rodriguez Morales, A., Ben-Yehuda, D., Sondergeld, P., Zamagni, E. und Durie, B. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28(5): 981-992.
12. Mina, R., Oliva, S. und 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., Koster, A., Verelst, S., Sonneveld, P. und van de Poll-Franse, L. V. 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. und 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., Neri, P., Paiva, B., Samur, M., Dimopoulos, M., Kulakova, M., Lam, A., Hashim, M., He, J., Heeg, B., Ukropec, J., Vermeulen, J., Cote, S. und Bahlis, N. 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., Buchanan, J. und Yuan, Z. 2020. PCN321 Relationship between Minimal Residual Disease (MRD) and patient outcomes in Haematology indications; a targeted literatur review. *Value in Health* 23: 80-81.
17. Ralston, S., Gallacher, S., Patel, U., Campbell, J. und Boyle, I. 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. und Cockwell, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011: 493697.

5.6 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	21. Juli 2022
Stellungnahme zu	Daratumumab (multiples Myelom), Nr. 1377, A22-40, Version 1.0, Stand: 28.06.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Daratumumab bereits 2017 in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.02.2018 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2021 aus. Mit Beschluss vom 17.06.2021 wurde die Befristung bis zum 01.04.2022 verlängert (1).</p> <p>Die Befristung erfolgte, da die Bewertung auf einer Zwischenauswertung der Studien CASTOR und POLLUX beruhte und die Daten zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 30.06.2016 eine geringe Anzahl an Ereignissen aufwies. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auftragsgemäß ausschließlich auf die Fragestellung A der Erstbewertung (erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben). Aus Sicht der AkdÄ bestand für diese Patientengruppe ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (2). In seinem Beschluss vom 15.02.2018 sah der G-BA für diese Fragestellung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (3).</p> <p>Für die Neubewertung nach Fristablauf wurde gefordert, dass im Dossier zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wurden, die Ergebnisse der finalen Analyse nach Erreichen von 330 bzw. 320 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus den Studien POLLUX und CASTOR vorgelegt werden (4).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertun g S. 13, Tab. 4	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason</p> <table border="1" data-bbox="331 746 1205 1232"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 746 564 794">Indikation</th> <th data-bbox="564 746 1205 794">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 794 564 1232"> erwachsene Patientinnen und Patienten mit multi-plem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben^{b,c} </td> <td data-bbox="564 794 1205 1232"> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem 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 </td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multi-plem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem 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 	<p>Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die Kombinationen von Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib mit Dexamethason oder Lenalidomid mit Dexamethason oder Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multi-plem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem 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 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe vor, sondern schließt alle vom G-BA genannten Wirkstoffe ein.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die vom G-BA getroffene Festlegung der ZVT ist für die Fragestellung adäquat. Allerdings wurden in den berichteten Studien Kombinationen mit zwei Wirkstoffen als Vergleichsarm verwendet, die innerhalb der vorgegebenen ZVT als wenig intensive Varianten einzustufen sind. Intensivere unter den als ZVT vorgeschlagene Varianten (z. B. Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) hätten eventuell zu geringeren Unterschieden im Vergleich mit den Daratumumab-Kombinationen geführt.</p>	
IQWiG Dossier- bewertun g S. 14–33	<p><u>Studien (5-10)</u></p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Der Patientenanteil mit kaukasischer Abstammung ist in den eingereichten Studien hoch. Ein relevanter Anteil der</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertun g S. 30–33	<p>Studienzentren liegt jedoch in Staaten, deren Gesundheitssystem hochpreisige (Antikörper-)Folgetherapien nicht regelhaft für alle geeigneten Patienten bereitstellt, u. a. in Brasilien, Mexico, USA, Russland, Ukraine, Polen, Türkei (Modul 4A S. 135–136). Ein Vergleich der Ergebnisse zum OS in diesen Staaten mit denen in Westeuropa liegt nicht vor. Hierdurch ist die Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem erschwert.</p> <p>Ein Teil der Kontrollarmpatienten erhielt im Verlauf eine Folgetherapie mit Daratumumab. Die Angaben des pU zu Folgetherapien mit Daratumumab beziehen sich auf Studienteilnehmer mit Folgetherapien (Modul 4A S. 153 und 156), die des IQWiG beziehen sich auf alle Studienteilnehmer. Im POLLUX-Kontrollarm erhielten 43,4 % der Studienteilnehmer bzw. 58,1 % der Folgetherapiepatienten Daratumumab als Folgetherapie. Im CASTOR-Kontrollarm erhielten 52,7 % der Studienteilnehmer bzw. 62,5 % der Folgetherapiepatienten Daratumumab als Folgetherapie.</p> <p>Angesichts der sehr langen Nachbeobachtungszeit ist zu kritisieren, dass ca. 40 % der Kontrollarmpatienten mit Folgetherapien keinen CD-38-Antikörper erhielten. Eine Ursache hierfür wird in den Unterlagen nicht genannt, denkbar ist der Einfluss einer Untertherapie in Gesundheitssystemen mit geringeren Ressourcen.</p> <p>Des Weiteren mindert das offene Design die Aussagekraft zu Toxizität, Morbidität und Lebensqualität.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertun g S. 39–46	<p><u>Endpunkte Nutzen</u></p> <p>Dossierbewertung des IQWiG</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</i></p> <p>Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm: N. Hazard Ratio (HR) 0,74 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,63–0,86); $p < 0,001$ <p>Für den Endpunkt OS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Daratumumab. Daraus ergibt sich für das IQWiG ein Beleg für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur ZVT.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</i></p> <p>Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm: O. HR 0,96 (95 % CI 0,80–1,15); $p = 0,647$ <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist für das IQWiG damit nicht belegt.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich im Rahmen der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit der Daratumumab-Kombinationstherapie wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Es zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein Unterschied zwischen der Daratumumab-Kombinationstherapie und einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Auch hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</i></p> <p>Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm: P. HR 1,09 (95 % CI 0,94–1,26); p = 0,266 <p>Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist für das IQWiG somit nicht belegt.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</i></p> <p>Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm Q. HR 0,94 (0,80–1,11); p = 0,475 <p>Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist für das IQWiG somit nicht belegt.</p> <p>Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.</p>	<p>Es zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein Unterschied zwischen der Daratumumab-Kombinationstherapie und einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik liegen somit weder positive noch negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.</p> <p>Es zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein Unterschied zwischen der Daratumumab-Kombinationstherapie und einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit weder positive noch negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich für das IQWiG daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der ZVT. Bei Patienten < 65 Jahre sieht das IQWiG keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der ZVT, ein Zusatznutzen ist für das IQWiG damit nicht belegt.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG für die Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu.</p> <p>Die Validität eines Subgruppenunterschiedes zwischen älteren und jüngeren Patienten in Bezug auf die soziale Funktion scheint aber biologisch fragwürdig. Dieses Ergebnis wurde allerdings nicht für die Gesamtbeurteilung verwendet.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertun g S. 47–48</p>	<p><u>Endpunkte Schaden</u></p> <p>Dossierbewertung des IQWiG</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</u></p> <p>Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm: R. HR 1,16 (95 % CI 0,97–1,38); $p = 0,102$ <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich für das IQWiG kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (CTCAE Grad ≥ 3) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</u></p>	<p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm: S. HR 1,38 (1,20–1,59); $p < 0,001$ <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur ZVT. Bei Patienten im ISS(Internationales Staging System)-Stadium I ergibt sich für das IQWiG daraus ein Beleg für einen höheren Schaden von Daratumumab gegenüber der ZVT. Bei Patienten in den ISS-Stadien II und III sieht das IQWiG keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab gegenüber der ZVT.</p>	<p>Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.</p> <p>Es lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Internationales Staging System (ISS)-Stadium“ für die schweren UE vor. Demnach ergab sich für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie. Für Patientinnen und Patienten in den ISS-Stadien II und III zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen folgende, relevante Unsicherheiten ins Gewicht.</p> <p>Zum einen ging aus den im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten hervor, dass das vermehrte Auftreten schwerer Nebenwirkungen bei Patientinnen und Patienten im weniger schwerwiegenden Krankheitsstadium nicht den klinisch plausiblen Erwartungen entspricht. Es sei laut klinischen Experten keine weitere Arzneimittelstudie in der vorliegenden Indikation mit vergleichbaren Subgruppeneffekten bekannt.</p> <p>Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ für keinen der weiteren Endpunkte der Studien und insbesondere nicht für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Abbruch wegen UE (mindestens eine Wirkstoffkomponente) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</u></p> <p>Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm: T. HR 0,91 (95 % CI 0,70–1,17); p = 0,450 <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE (mindestens eine Wirkstoffkomponente) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur ZVT.</p> <p><u>Spezifische UE</u></p> <p>Für die Endpunkte Erbrechen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und</p>	<p>den Endpunkt Gesamtüberleben ergab. Bei der Interpretation der vorliegenden Effektmodifikation wird zudem berücksichtigt, dass keine gegenläufigen Effekte bei den Ergebnissen der verschiedenen ISS-Stadien vorliegen.</p> <p>Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Für die spezifischen UE Erbrechen (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE), Erkrankungen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mediastinums, Diarrhö und Hypertonie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur ZVT. Daraus ergibt sich für das IQWiG für diese fünf spezifischen UE jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur ZVT.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Schwere UE traten insbesondere bei Patienten im Stadium I im Daratumumab-Arm häufiger und früher auf. UE sind eine Sammelkategorie für zahlreiche unterschiedliche Effekte, was nicht näher diskutiert wird. Es fällt auf, dass ein großer Teil auf Zytopenien (teils asymptomatisch) zurückzuführen ist, die im Stadium I für die Patienten im Kontrollarm zunächst weniger ins Gewicht fielen. Dies ist kein Unterschied, der klinisch so relevant ist, dass er für die Gesamtbewertung eine wesentliche Bedeutung haben sollte. Auch eine Hypertonie sollte in der Regel unter konsequenter Behandlung nicht zu einem schwerwiegenden klinischen Problem führen.</p>	<p>der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE), Diarrhö (PT, schwere UE) und Hypertonie (PT, schwere UE) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie.</p> <p>Für den Endpunkt periphere Neuropathie (anderswo nicht erfasst (ANE); HLT, schwere UE) zeigte sich in der Studie CASTOR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Dieser Endpunkt ist als spezifisches UE von Bortezomib nur für Patientinnen und Patienten, die mit Bortezomib behandelt wurden, von besonderem Interesse.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen wegen der negativen Effekte bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei den spezifischen UE ein Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie feststellen.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung g S. 48–51</p>	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Dossierbewertung des IQWiG</p> <p>Der pU legt 20 Subgruppenanalysen zu überwiegend präspezifizierten Merkmalen vor (Modul 4A S. 888). Das IQWiG wertet hiervon drei als relevant erachtete Merkmale aus: Geschlecht, Alter \leq 65 Jahre, ISS-Stadium I/II/III. Die hohe Zahl von Analysen vermindert die Aussagekraft.</p>	<p><i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.</p> <p>Es lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Internationales Staging System (ISS)-Stadium“ für die schweren UE vor. Demnach ergab sich für Patientinnen und Patienten im</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich des OS fand sich für keine der vielen prästratifizierten Subgruppen ein signifikanter Unterschied. Auch die Analyse nach ISS-Stadium I/II/III zeigte hierzu keine Interaktion (p-Werte: 0,697 in CASTOR und 0,959 in POLLUX; Modul 4A S. 888).</p> <p>Ein höherer Schaden bezüglich UE \geq Grad 3 besteht im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe mit ISS-Stadium I ($p < 0,001$). In den Subgruppen mit ISS-Stadium II und III besteht ein gleichgerichteter Trend, der Interaktionstest ist signifikant.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die Aussagekraft der Subgruppenanalyse wird durch die hohe Zahl von Subgruppen, die gleiche Richtung des Trends und das Fehlen einer plausiblen Begründung eingeschränkt. Angesichts der großen Zahl analysierter Subgruppenmerkmale kann eine Effektmodifikation bei einem p-Wert $< 5\%$ nicht direkt als signifikant bezeichnet werden. Außerdem sollte immer nach einer möglichen biologischen Erklärung gesucht werden, die solche Unterschiede für Subgruppen plausibel macht.</p> <p>In Zusammenschau mit der Bewertung der schweren UE wie oben beschrieben teilt die AkdÄ nicht die vorgeschlagene unterschiedliche Bewertung abhängig vom ISS-Stadium.</p>	<p>ISS-Stadium I ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie. Für Patientinnen und Patienten in den ISS-Stadien II und III zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen folgende, relevante Unsicherheiten ins Gewicht.</p> <p>Zum einen ging aus den im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten hervor, dass das vermehrte Auftreten schwerer Nebenwirkungen bei Patientinnen und Patienten im weniger schwerwiegenden Krankheitsstadium nicht den klinisch plausiblen Erwartungen entspricht. Es sei laut klinischen Experten keine weitere Arzneimittelstudie in der vorliegenden Indikation mit vergleichbaren Subgruppeneffekten bekannt.</p> <p>Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ für keinen der weiteren Endpunkte der Studien und insbesondere nicht für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab. Bei der Interpretation der vorliegenden Effektmodifikation wird zudem berücksichtigt, dass keine gegenläufigen Effekte bei den Ergebnissen der verschiedenen ISS-Stadien vorliegen.</p> <p>Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ beim Endpunkt schwere UE</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(CTCAE-Grad ≥ 3) als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.
IQWiG Dossier- bewertun g S. 51–58	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeiten des Zusatznutzens</u></p> <p>Dossierbewertung des IQWiG</p> <p>Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit multiplem Myelom im ISS-Stadium II oder III, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der ZVT und für Erwachsene mit multiplem Myelom im ISS-Stadium I, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der ZVT.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Wegen der in Teilen nicht westeuropäischem Standard entsprechenden Folgetherapie sind die Studienergebnisse nicht uneingeschränkt auf die Versorgung in Deutschland übertragbar. Die AkdÄ sieht daher hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens statt eines Belegs einen Hinweis. Hinsichtlich des Ausmaßes sieht die AkdÄ wie das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Die Herunterstufung des Ausmaßes für die Subgruppe im ISS-Stadium I ist nicht gerechtfertigt.</p>	<p>Zusammenfassend steht eine deutliche Verbesserung angesichts der Verlängerung der Überlebenszeit einem Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE gegenüber.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vorliegt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der metaanalytischen Auswertung der Studien CASTOR und POLLUX auf Basis von zwei randomisierten, direktvergleichenden, offenen Langzeit-Phase-III-Studien. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen besteht für die Patienten aller drei ISS-Stadien (I–III).</p>	<p>Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird in den Studien ebenso als niedrig eingestuft.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesign und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie aufgrund deutlicher Unterschiede im Fragebogenrücklauf zwischen den Studienarmen der beiden Studien wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum Gesundheitszustand, zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch eingestuft.</p> <p>In der Erstbewertung von Daratumumab in dem vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Aussagesicherheit vorrangig aufgrund der geringen Ereigniszahlen und der damit verbundenen geringen Aussagekraft der Daten zum Gesamtüberleben in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. Demgegenüber liegen für die vorliegende erneute Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der finalen Datenschnitte der Studien CASTOR und POLLUX aussagekräftige Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, welche auf langen Nachbeobachtungsdauern von ca. 6 Jahren basieren.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen auf Basis der metaanalytischen Auswertung der Studien CASTOR und POLLUX in die Kategorie „Beleg“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Daratumumab bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Daratumumab in Kombination mit Rd bzw. mit Vd auf Basis der metaanalytischen Auswertung der Studien CASTOR und POLLUX einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Vd bzw. Rd fest.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, Monotherapie; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4876/2021-06-17_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). Berlin, 17. Juni 2021.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Daratumumab (multiples Myelom), Nr. 562, A17-40, Version 1.0, Stand: 13.11.2017: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Daratumumab/Daratumumab-EN.pdf (letzter Zugriff: 14. Juli 2022). Berlin, Stand 6. Dezember 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). Berlin, 18. Februar 2018.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 562 Daratumumab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-40 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/a17-40_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). Köln, 13. November 2017.
5. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ et al.: Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020; 34: 1875-1884.
6. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al.: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319-1331.
7. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A et al.: Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 2018; 103: 2088-2096.
8. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V et al.: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: three-year follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20: 509-518.
9. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 754-766.
10. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K et al.: Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 2018; 103: 2079-2087.

5.7 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	21.07.2022
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex
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)
<p>Am 01.07.2022 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), Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason.</p> <p>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.</p>	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>Hintergrund: Daratumumab ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Reihe von verschiedenen alternativen Kombinationstherapien fest.</p> <p>Das IQWiG sieht, basierend auf die Studien CASTOR und POLLUX, für Erwachsene mit multiplen Myelom im ISS-Stadium II oder III, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Erwachsene mit multiplen Myelom im ISS-Stadium I, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, sieht das IQWiG einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p><u>Zur Saldierung von positiven und negativen Effekten</u></p>	Zusammenfassend steht eine deutliche Verbesserung angesichts der Verlängerung der Überlebenszeit einem Nachteil bei den schweren

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Gesamtbilanz der vorliegenden Nutzenbewertung werden Vor- und Nachteile der Therapie abgewogen. Die vorgenommene Gewichtung positiver und negativer Effekte in der Saldierung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation wird direkt abgewogen mit einem Beleg für einen höheren Schaden bei den schweren UEs in der Teilpopulation mit ISS I – und somit nicht der gleichen Populationsgröße. Gleiches gilt für den Hinweis für einen geringen Zusatznutzen im Bereich Quality of Life/soziale Funktion für Patienten ≥ 65 Jahre, abgewogen mit einem Hinweis auf einen höheren Schaden bei den spezifischen UEs in der Gesamtpopulation.</p> <p>Ein transparentes und nachvollziehbares Vorgehen bei der Saldierung von positiven und negativen Effekten ist für künftige Nutzenbewertungen zwingend erforderlich.</p> <p>Zur Bestimmung des Ausmaßes der Zusatznutzen sollen aus Sicht von GSK für Saldierungsentscheidungen auch medizinisch-fachliche Berater und Patientenorganisationen einbezogen werden.</p>	<p>unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE gegenüber.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vorliegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

5.8 Stellungnahme der des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2022 eine Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Daratumumab ist u. a. zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für erwachsene Patient:innen mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben. In der ursprünglichen Bewertung im Jahr 2018 beziffert der G-BA den Zusatznutzen bei der befristeten Patient:innengruppe mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Beschluss wurde befristet, da weitere Daten zum Gesamtüberleben erwartet wurden. Für diesen Endpunkt sieht das IQWiG in der aktuellen Nutzenbewertung einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Gesamtschau sieht das IQWiG für Patient:innen im ISS-Stadium II oder III einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I sieht das IQWiG einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich 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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die 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.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>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 pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise 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.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 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.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.9 Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG

Datum	22. Juli 2022
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	DGHO, DSMM, GMMG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese erneute, frühe Nutzenbewertung von Daratumumab (Darzelex®) wird nach Ablauf der im Februar 2018 festgelegten Befristung durchgeführt. Hier geht es um die Indikation von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten (Pat.) mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. Jetzt liegen Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>weitere Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">Bortezomib / pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Bortezomib / Dexamethason oder Lenalidomid / Dexamethason oder</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Beleg</td> <td>ISS Stadium II und III</td> <td>beträchtlich</td> <td>Beleg</td> </tr> <tr> <td>ISS Stadium I</td> <td>gering</td> <td>Beleg</td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Bortezomib / pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Bortezomib / Dexamethason oder Lenalidomid / Dexamethason oder	beträchtlich	Beleg	ISS Stadium II und III	beträchtlich	Beleg	ISS Stadium I	gering	Beleg	Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
-	Bortezomib / pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Bortezomib / Dexamethason oder Lenalidomid / Dexamethason oder	beträchtlich	Beleg	ISS Stadium II und III	beträchtlich	Beleg																								
				ISS Stadium I	gering	Beleg																								

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Elotuzumab / Lenalidomid / Dexamethason oder Carfilzomib / Lenalidomid / Dexamethason oder Carfilzomib / Dexamethason						
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für diese Neubewertung liegen die Ergebnisse der finalen Datenschnitte für die beiden multizentrischen, randomisierten Phase III-Zulassungsstudien zur Kombination von Daratumumab mit Bortezomib/Dexamethason (CASTOR-Studie) bzw. Lenalidomid/Dexamethason (POLLUX-Studie) vor. Beide Studien sind vollumfänglich als Basis der frühen Nutzenbewertung geeignet. • Der finale Datenschnitt bestätigt, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu einer Steigerung der Remissionsrate und der Rate tiefer Remissionen sowie zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit führte. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit war konsistent trotz der Vielfalt der zwischenzeitlich zugänglichen Postprogressionstherapien. Der Einfluss von Daratumumab wird durch die hohe Crossover-Rate in den beiden Zulassungsstudien möglicherweise unterschätzt. • Die Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 betreffen vor allem das Blutbild sowie das Infektionsrisiko. 							

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Der IQWiG-Bericht enthält zwei kritische Punkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wird zusätzlich die in China durchgeführte LEPUS-Studie aufgeführt. Sie unterscheidet sich allerdings vor allem bei den Vortherapien deutlich von der CASTOR-Studie. ○ Das im IQWiG-Bericht identifizierte, höhere Nebenwirkungsrisiko für Pat. im ISS-Stadium I bedarf der Überprüfung des Zeitpunktes der Stadieneinteilung, der Bestätigung durch eine biologische Rationale, der klinischen Gewichtung aufgrund des Fehlens eines Einflusses auf die Rate von SUE bzw. von Hospitalisierungen, sowie weiterer Daten aus anderen Studien mit Anti-CD38-Antikörpern. <p>Die finalen Datenschnitte bestätigen die hohe und nachhaltige Wirksamkeit von Daratumumab in der Kombinationstherapie von Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Zwischenzeitlich wird Daratumumab auch in der Erstlinientherapie eingesetzt.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Krankheitsbild des Multiplen Myeloms (MM) hat sich seit unserer Stellungnahme vom Dezember 2017 nicht grundlegend geändert [1, 2]. Geändert hat sich die bildgebende Diagnostik mit zunehmendem Einsatz von MRT und PET. Dies führt zu einer früheren Identifikation von Pat. mit Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf und morbiditätsträchtigen Osteolysen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
Geändert hat sich auch die systemische Therapie. In den letzten 5 Jahren wurden zahlreiche, weitere, neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2].									
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>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 bei guter Lebensqualität.</p> <p>Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD38. CD38 ist auf allen Plasmazellen und auf vielen anderen hämatopoetischen Zellen nachweisbar. Das Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Daratumumab bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom</i></p>	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1254 331 1366">Erstautor / Jahr</th> <th data-bbox="331 1254 461 1366">Studie</th> <th data-bbox="461 1254 647 1366">Kontrolle</th> <th data-bbox="647 1254 833 1366">Neue Therapie</th> <th data-bbox="833 1254 909 1366">N¹</th> <th data-bbox="909 1254 1057 1366">Ansprech- rate²</th> <th data-bbox="1057 1254 1243 1366">PFÜ⁴ (Monate)</th> <th data-bbox="1243 1254 1370 1366">ÜL⁵ (Monate)</th> </tr> </thead> </table>	Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Ansprech- rate ²	PFÜ ⁴ (Monate)	ÜL ⁵ (Monate)	
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Ansprech- rate ²	PFÜ ⁴ (Monate)	ÜL ⁵ (Monate)		

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
						(HR ³)	(HR ³)		
Dossier	CASTOR	Bortezomib, Dexamethaso n	Bortezomib, Dexamethaso n, Daratumuma b	498	27,5 vs 60,2 p < 0,0001	7,06 vs 16,72 0,31 ⁶ p < 0,0001	38,51 49,58 0,74 ⁶ p = 0,0075	vs	
Dossier	POLLUX	Lenalidomid, Dexamethaso n	Lenalidomid, Dexamethaso n, Daratumuma b	569	48,1 vs 79,7 p < 0,0001	17,51 vs 45,80 0,47 ⁶ p < 0,0001	51,84 67,58 0,73 ⁶ p = 0,0044	vs	
¹ N – Anzahl Pat.; ² RR – ≥VGPR (very good partial remission); ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ n. e. – nicht erreicht;									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Daratumumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend dem Stand des Wissens. Pegyliertes, liposomales Doxorubicin wird allerdings regelhaft aufgrund der geringeren Wirksamkeit und der erhöhten Nebenwirkungsrate nicht in der Zweitlinientherapie empfohlen und eingesetzt.</p> <p>Insgesamt hat sich das „Gefüge“ der Empfehlungen beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom durch die Integration von Daratumumab in die Erstlinientherapie geändert. Wir gehen hier von der Situation aus, dass die Pat. Daratumumab nicht bereits in der Erstlinientherapie erhalten haben.</p>	<p>Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die Kombinationen von Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib mit Dexamethason oder Lenalidomid mit Dexamethason oder Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Neubewertung für die Kombinationstherapie Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason ist CASTOR, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 498 Pat. mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom. Der finale Datenschnitt erfolgt am 28. Juni 2021.</p>	<p>Im Vergleich zu einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason liegen aus den Studien CASTOR und POLLUX Ergebnisse aus den jeweiligen finalen Datenschnitten zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung für die Kombinationstherapie Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason ist POLLUX, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 569 Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom. Der finale Datenschnitt erfolgt am 30. September 2021.</p> <p>Die Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3-5].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.</p> <p>Sowohl in CASTOR als auch in POLLUX wurde die Gesamtüberlebenszeit durch Daratumumab signifikant verlängert. Der Verlauf der Überlebenskurven zeigt eine frühe Trennung und einen nachhaltigen Unterschied zugunsten von Daratumumab.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich im Rahmen der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit der Daratumumab-Kombinationstherapie wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Allerdings war Crossover (Switching) in den beiden Zulassungsstudien erlaubt und wurde intensiv genutzt (CASTOR 43%, POLLUX 53%).	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch Daratumumab sowohl in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason als auch mit Lenalidomid / Dexamethason signifikant verlängert. Die Hazard Ratios von 0,33 bzw. 0,47 sind beeindruckend.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war der primäre Endpunkt der CASTOR- und POLLUX-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien oder dem Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Das PFS war in beiden Studien im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		„Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate <u>Kombinationstherapien</u></p> <p>Die Rate mindestens sehr guter, partieller Remissionen lag bei 60,2 bzw. 79,7%. Auch die zwischenzeitlich publizierte Daten der Bestimmung von minimaler Resterkrankung (MRD) bestätigen die Wirksamkeit. Erreicht wurde in CASTOR eine MRD-Rate von 15,2% (vs 1,6 im Kontrollarm) und von 32,5% (versus 6,7% im</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kontrollarm) []. Die Raten liegen etwas höher als in der frühen Nutzenbewertung von 2017.	
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC-QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigten sich in den meisten Kategorien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ausnahme ist der Endpunkt Soziale Funktion. Hier hatte sich in der frühen Nutzenbewertung in POLLUX ein Vorteil zugunsten von Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason gegenüber dem Kontrollarm gezeigt.</p>	<p>Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p><u>Kombinationstherapien</u></p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die signifikant häufiger im Daratumumab-Arm auftraten waren vor allem</p>	<p>Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegen Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapie hinsichtlich des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. In Bezug auf schwerwiegende UE und Abbrüche wegen</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CASTOR Thrombozytopenie (46,1%), Neutropenie (13,6%), Hypertonie (7,4%); POLLUX Neutropenie (57,6%), Anämie (19,8%), Pneumonie (17,3%), Diarrhoe (10,2%).</p>	<p>UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Das IQWiG identifiziert zusätzlich die in China durchgeführte, randomisierte Studie LEPUS. In LEPUS wurde vorbehandelte Pat. zu Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason vs Bortezomib / Dexamethason randomisiert. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Daratumumab-Arms. LEPUS unterscheidet sich von CASTOR vor allem in der Charakterisierung der eingeschlossenen Pat. Über 70% der Pat. hatten mehr als eine Vortherapie erhalten, gegenüber 52,8% der Pat. in CASTOR. Auch hatten nur 20% eine autologe SZT erhalten, gegenüber 61,4% in CASTOR. Dazu kommt, dass Thalidomid in China früh und höherdosiert als in anderen Ländern eingesetzt wurde.</p>	<p><u>Zur Relevanz der Studie LEPUS</u></p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung wurde die Studie LEPUS vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung nicht herangezogen, dass für die Studie noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien. Die Ergebnisse aus dem 1. Datenschnitt seien aufgrund der geringen Ereigniszahlen im Endpunkt Gesamtüberleben nicht relevant, die Ergebnisse des 2. Datenschnitts seien zu kurzfristig vor Dossiereinreichung verfügbar gewesen. Im Dossier wurden somit keine aufbereiteten Daten aus der Studie LEPUS vorgelegt.</p> <p>Demgegenüber wurde die Studie LEPUS in der Dossierbewertung des IQWiG als für die Nutzenbewertung relevant erachtet. Laut IQWiG erfülle die Studie LEPUS die Einschlusskriterien für</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die vorliegende Nutzenbewertung und sei als relevante Studie im Anwendungsgebiet heranzuziehen. Zudem stamme der Studienbericht zum 2. Datenschnitt vom 11. Februar 2022, so dass nach Einschätzung des IQWiG eine Berücksichtigung der bisher vorliegenden Ergebnisse im Dossier möglich gewesen wäre.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass sich im Studienbericht für den 2. Datenschnitt lediglich Daten zum Gesamtüberleben finden und darüber hinaus auch für den 1. Datenschnitt verwertbare Daten zu den Nebenwirkungen fehlen, wurde die Studie LEPUS in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; verfügbare Ergebnisse wurden jedoch ergänzend dargestellt. Angesichts der geringen Patientenzahl der Studie LEPUS sowie der Ähnlichkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zu den Ergebnissen der Studien CASTOR und POLLUX wurde in der IQWiG-Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die Ergebnisse aus der Studie LEPUS die Gesamtabwägung nicht infrage stellen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie LEPUS vorgelegt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie LEPUS denjenigen aus den Studien CASTOR und POLLUX ähneln und sich keine gegenläufigen Resultate abzeichnen, folgt der G-BA der Einschätzung des IQWiG dahingehend, dass die Studie LEPUS die Gesamtabwägung nicht infrage stellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Studie LEPUS jedoch aufgrund medizinischer Gesichtspunkte nicht herangezogen. Die medizinischen Gesichtspunkte bilden sich in den unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der asiatischen Studienpopulation insbesondere hinsichtlich der Vortherapien ab, auf welche auch seitens der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung hingewiesen wurde. So waren in der Studie LEPUS die Patientinnen und Patienten verglichen mit den Studien CASTOR und POLLUX stärker vorbehandelt. In der Studie LEPUS hatten ca.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>72 % bereits zwei oder mehr Therapien erhalten gegenüber jeweils etwa 50 % in der Studie CASTOR bzw. POLLUX. Weiter hatten in der Studie LEPUS weniger Patientinnen und Patienten eine autologe Stammzelltransplantation als Vortherapie erhalten (etwa 20 % vs. 61 bzw. 63 %). Zudem wurden in der Studie LEPUS weitaus mehr Patientinnen und Patienten mit Thalidomid in der Vortherapie behandelt (etwa 80 % vs. ca. 50 bzw. 44 %). Diesbezüglich ist laut den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung vorgebrachten Einschätzungen der klinischen Experten von einer hohen Relevanz eines frühen und hochdosierten Einsatzes von Thalidomid für die fortlaufende Prognose auszugehen.</p> <p>Zusammengefasst wird die Studie LEPUS aufgrund der genannten medizinischen Gesichtspunkte nicht herangezogen, und es wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die Studien CASTOR und POLLUX abgestellt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG identifiziert eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium dahingehend, dass Pat. im Stadium I einen höheren Schaden durch die Therapie mit Daratumumab haben. Kritische Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ISS-Stadium: Wann wurde das ISS-Stadium bestimmt, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses? Wurde das ISS-Stadium zentral bestimmt? ○ SUE: Die erhöhte UE-Rate hat keinen Einfluss auf die Rate der SUE und der Hospitalisierungen wegen schwerer unerwünschter Ereignisse. ○ Rationale: Es fehlen Daten aus anderen Studien zur Wirksamkeit von Anti-CD38-Antikörpern, um den Wert der aktuellen Beobachtung des IQWiG-Berichtes zu validieren. 	<p><i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.</p> <p>Es lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Internationales Staging System (ISS)-Stadium“ für die schweren UE vor. Demnach ergab sich für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie. Für Patientinnen und Patienten in den ISS-Stadien II und III zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen folgende, relevante Unsicherheiten ins Gewicht.</p> <p>Zum einen ging aus den im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten hervor, dass das vermehrte Auftreten schwerer Nebenwirkungen bei</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten im weniger schwerwiegenden Krankheitsstadium nicht den klinisch plausiblen Erwartungen entspricht. Es sei laut klinischen Experten keine weitere Arzneimittelstudie in der vorliegenden Indikation mit vergleichbaren Subgruppeneffekten bekannt.</p> <p>Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ für keinen der weiteren Endpunkte der Studien und insbesondere nicht für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab. Bei der Interpretation der vorliegenden Effektmodifikation wird zudem berücksichtigt, dass keine gegenläufigen Effekte bei den Ergebnissen der verschiedenen ISS-Stadien vorliegen.</p> <p>Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Daratumumab war der erste Anti-CD38 Antikörper in der Onkologie. Das therapeutische Konzept ist schlüssig, da die hohe Expression von CD38 ein Charakteristikum von Plasmazellen und des Multiplen Myeloms ist.</p> <p>Der finale Datenschnitt zur Wirksamkeit und zum Wert der Kombinationstherapien Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason und Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason bestätigt die vorherigen Daten. In beiden Kombinationen führte Daratumumab zu tieferen Remissionen, zur längeren progressionsfreien und zur längeren Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Die im IQWiG-Bericht gemachte Beobachtung einer relativen Nebenwirkungsrate bei Pat. im Stadium I ist interessant und bedarf der Bestätigung in anderen Studien mit Einsatz von Anti-CD38-Antikörpern. Durch die Veränderung der Klassifikation</p>	Im Ergebnis stellt der G-BA für Daratumumab in Kombination mit Rd bzw. mit Vd auf Basis der metaanalytischen Auswertung der Studien CASTOR und POLLUX einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Vd bzw. Rd fest.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Einsatz sensitiverer Bildgebung hat diese Beobachtung derzeit keinen Einfluss auf die aktuellen Behandlungsempfehlungen.	

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, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
3. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 375:754-766, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038)
4. Dimopoulos M, Oriol H, Nahi H et al.: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma N Engl J Med 375:1319-1331, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607751](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751)
5. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T et al.: Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. J Clin Oncol 39:1139-1149, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.01814](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01814)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Daratumumab (D-812)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. August 2022

von 10:00 Uhr bis 10:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Frau Heck

Frau Dr. Leonie Penner

Herr Dr. Blees

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

Frau Dr. Bühler

Frau Land

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH:**

Frau Schröpfer

Herr Dr. Petschulies

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stemline Therapeutics Switzerland GmbH:**

Frau Dr. Kausche

Herr Dr. Lechner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Bopp

Frau Adad

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Knop

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Jürgen Spehn

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel. Wir beginnen pünktlich, weil wir heute neun Anhörungen haben und versuchen müssen, die Zeiten einzuhalten. Wir beginnen mit Daratumumab nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juni dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH, Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Stemline Therapeutics Switzerland, Takeda, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, die German-speaking Myeloma Multicenter Group in einer gemeinsamen Stellungnahme die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir stellen wegen des Wortprotokolls zunächst wieder die Anwesenheit fest. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag sind anwesend Herr Dr. Sindern, Frau Heck, Frau Dr. Penner und Herr Dr. Blees, für die DGHO Herr Professor Wörmann, Frau Professor Weisel, Herr Professor Knop, für die AkdÄ Herr Professor Mühlbauer und Herr Dr. Spehn, für Bristol-Myers Squibb Frau Bühler und Frau Land, für Takeda Frau Schröpfer und Herr Dr. Petschulies, für Stemline Therapeutics Switzerland Frau Dr. Kausche und Herr Dr. Lechner, für Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann, für GlaxoSmithKline Herr Bopp und Frau Adad und für den vfa Herr Dr. Rasch.

Ich erteile zunächst – ich vermute, Sie machen das – Herrn Dr. Sindern das Wort, um aus seiner Sicht auf die maßgeblichen Punkte einzugehen. Danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Herr Dr. Sindern, Sie dürfen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren. Bevor ich die aus unserer Sicht wichtigsten Punkte anspreche, möchte ich uns kurz vorstellen. In der Abteilung Marktzugang für das Dossier zuständig sind Frau Alina Heck sowie Frau Dr. Leonie Penner, in der Medizinabteilung verantwortlich für Daratumumab ist Herr Dr. Andreas Blees. Mein Name ist Jörn Sindern, zuständig für den Bereich der Nutzenbewertung in der Abteilung Marktzugang bei Janssen.

Daratumumab bei Patienten mit multiplem Myelom und mindestens einer vorherigen Therapie in der Kombination mit Lenalidomid bzw. Bortezomib und Dexamethason wurde bereits 2017 nutzenbewertet. Für die Studien POLLUX und CASTOR liegen jetzt die finalen Datenschnitte mit einer Nachbeobachtungszeit von sechs Jahren vor. Während in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit seit dem Datenschnitt aus dem Jahr 2017 vergleichsweise wenige neue Ereignisse dazugekommen sind, beruht die Aussage für den Endpunkt Gesamtüberleben jetzt auf 58 Prozent der Patienten mit Ereignis für die Studie POLLUX bzw. 64 Prozent mit Ereignis für die Studie CASTOR. In beiden Studien wurden die Mediane in jeweils beiden Armen erreicht.

Es ist aus unserer Sicht das wichtigste Ergebnis, dass die finalen Analysen die Reduktion des Risikos zu versterben bestätigen, jetzt aber mit einer Bestätigung aus einer medianen Nachbeobachtungszeit von über sechs Jahren. Unter der Therapie mit Daratumumab und Lenalidomid wurde das mediane Gesamtüberleben 16 Monate später erreicht, unter Daratumumab mit Bortezomib sind es elf Monate später. Aus unserer Sicht ergibt sich daraus ein beträchtlicher Zusatznutzen für die gesamte Population.

Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu einem anderen Bild und sieht einen beträchtlichen Zusatznutzen lediglich bei Patienten in den

Stadien ISS II und III, jedoch für Patienten im ISS-Stadium I nur einen geringen Zusatznutzen. In der Metaanalyse des IQWiG ist eine signifikante Subgruppeninteraktion im Endpunkt schwere UE Grad ≥ 3 durch das Merkmal ISS-Stadium aufgetreten. Die Unterteilung der Population hält das IQWiG für erforderlich, weil es von einer Effektmodifikation ausgeht. Die Frage, ob hier tatsächlich eine Effektmodifikation anzunehmen ist oder ein Zufallsbefund vorliegt, ist aus unserer Sicht heute in der Anhörung der wichtigste Punkt.

Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme begründet, warum wir nicht von einer tatsächlichen Modifizierung der unter der Therapie mit Daratumumab verursachten Nebenwirkungen größer oder gleich Grad 3 und damit von einer tatsächlich vorliegenden Effektmodifikation ausgehen. Für diese Einschätzung spricht, dass aus klinischer Sicht kein Zusammenhang zwischen dem ISS-Stadium und dem Auftreten von Nebenwirkungen bekannt ist. Es wäre zu erwarten, dass sich die Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte oder Endpunktkategorien zeigt. Das ist nicht der Fall. Die Einzelauswertungen der Studien CASTOR und POLLUX zeigen die signifikante Subgruppeninteraktion im Endpunkt schwere UE durch das Merkmal ISS nicht. Diese zeigt sich nur in der Metaanalyse in der Nutzenbewertung. Insgesamt liegt keine biologische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation vor, sodass aus unserer Sicht von einem Zufallsbefund auszugehen ist. Infolge dessen ist aus unserer Sicht eine Unterteilung der Population nach ISS-Stadium für die Nutzenbewertung nicht sachgerecht, und der Zusatznutzen kann daher für die Gesamtpopulation abgeleitet werden.

Aufgrund der Evidenz aus zwei Langzeit-RCTs besteht eine hohe Aussagesicherheit, die sich insbesondere aus den deutlich konkludenten Effekten im Endpunkt Gesamtüberleben ergibt. Wir haben im Dossier dargestellt, dass wir eine qualitative Zusammenfassung der Studien für möglich und sinnvoll halten. Eine darüber hinausgehende metaanalytische Zusammenfassung ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht, worauf ich zum Abschluss eingehen möchte.

Bevor eine Metaanalyse durchgeführt wird, muss zunächst überlegt werden, ob inhaltliche Gründe gegen eine gemeinsame Effektschätzung der Studien sprechen. Inhaltliche Gründe sind hier klinische Gründe, die sich aus der Wahl von Lenalidomid oder Bortezomib ergeben. Das sind zum Beispiel Unterschiede in Therapiedauern, Vortherapien, Refraktäritätsmustern und Nebenwirkungsprofilen. Die Patienten in den Studien CASTOR und POLLUX finden sich – so kann man es zusammenfassen – auf unterschiedlichen Therapiepfaden. Es handelt sich um ein gemeinsames Anwendungsgebiet, da in beiden Studien Patienten mit multiplen Myelom in der Rezidivsituation nach mindestens einer Vortherapie untersucht werden. Daher haben die Patienten viele Gemeinsamkeiten. Aber obwohl es sich bei CASTOR und POLLUX um Zwillingsstudien im gleichen Therapiegebiet handelt, kann man jedoch nicht den Gedanken sagen, dass man diese Patienten zufällig der einen oder anderen Studie zuordnen könnte, da sich die Patienten, wie gesagt, auf unterschiedlichen Therapiepfaden befinden. Genau diese Annahme aber macht man, wenn man ein Modell mit festen Effekten rechnet.

Um diesem Sachverhalt gerecht zu werden, ist aus unserer Sicht die qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse einer Metaanalyse vorzuziehen. Im Einklang mit dem IQWiG sehen auch wir die Aussagesicherheit in Form eines Belegs, auch wenn für die Berechnung einer Metaanalyse mit festen Effekten aus unserer Sicht die hinreichende Vergleichbarkeit der Studien fehlt. Wir sehen den Beleg für den beträchtlichen Zusatznutzen durch die Bestätigung der starken Effekte auf das Gesamtüberleben aus der qualitativen Zusammenfassung aus beiden Studien in der Langzeitbeobachtung aus sechs Jahren begründet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Sindern. Sie haben den entscheidenden Punkt angesprochen: Effektmodifikation oder Zufallsbefund. Deshalb meine erste Frage an die Fachgesellschaften, weil das in der Tat die entscheidende Frage ist, über die wir heute diskutieren müssen. Sie haben in Ihren Stellungnahmen durchgängig auf eine fehlende Rationale und fehlende klinische Relevanz hingewiesen, die diese unterschiedliche

Bewertung, wie sie das IQWiG vorgenommen hat, für Sie jedenfalls fraglich erscheinen lässt. Sie sehen die Aussagekraft als sehr kritisch an. Deshalb würde mich interessieren, welche Bedeutung die adressierten Unterschiede bislang in der klinischen Praxis im vorliegenden Anwendungsgebiet hatten. Wir haben das schon seit einigen Jahren in der klinischen Praxis, sodass sich hieraus vielleicht doch einiges ergeben könnte. – Herr Wörmann hat sich als erster gemeldet, danach Frau Weisel und Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben eine etwas andere Einschätzung, als es der pharmazeutische Unternehmer eben präsentiert hat, aber nicht in zentralen Punkten. Der wichtigste Punkt für uns ist hier, dass wir eine erfreuliche Luxussituation haben. Wir machen im Grunde eine späte Nutzenbewertung nach fünf Jahren, und wir haben zwei randomisierte gute Phase-III-Studien vorliegen. Das ist fast eine Traumsituation. Insofern ist es ein wichtiger Punkt, dass diese Nachhaltigkeit der Ergebnisse von hoher Relevanz ist.

Ganz konkret: Die biologische Rationale wäre von uns eigentlich umgedreht gewesen. Wir hätten eher erwartet, dass Patienten in einer schlechten Myelom-Situation mehr Nebenwirkungen haben, weil sie in einem schlechteren Ausgangszustand sind. Wir haben das bei hämatologischer Toxizität öfter diskutiert, wenn das Knochenmark schon intensiv betroffen ist, dass dann der Eindruck entsteht, als würde das neue Medikament auch diese Nebenwirkung verstärken und die Erholungsphase verzögert. Wir sehen hier genau das Gegenteil. – Das wäre der erste Punkt bezüglich der biologischen Rationale.

Der zweite Punkt ist: Uns – und das ist die große Gruppe der Myelom-Experten, die hier gut vertreten ist – ist keine andere Medikamentenstudie bekannt, in der dieser Effekt beschrieben worden wäre. Das spricht für uns auch eher für einen Zufallsbefund. Frau Weisel hat das in unserer Vordiskussion sehr differenziert kommentiert, vielleicht kann sie das noch ausführen. Aber das sind unsere zentralen Punkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Weisel, danach Herr Professor Mühlbauer.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): In Ergänzung zu Herrn Wörmann: Wir wissen auch aus der Covid-Pandemie, gerade aus der ersten Welle, zum Verlauf zum Beispiel dieser schweren Infektionen mit der Alpha-Variante bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien, dass die Patienten, die am wenigsten gefährdet waren, die mit einer kontrollierten Myelomerkrankung waren. Wir sind immer davon ausgegangen, dass Patienten gerade in Niedrigrisikosituationen besser und länger ansprechen und daher durch eine kontrollierte Myelomerkrankung geringer immunsupprimiert sind. Dafür sprechen eigentlich alle Daten.

Man muss auch sagen, dass Patienten, die sehr gut kontrolliert sind, sehr lange auf Dauertherapien verbleiben, verbleiben dürfen, und länger Zeit haben, ein gewisses Nebenwirkungsspektrum zu akquirieren, weil das in Studien regelhaft bis Tag 28 nach der letzten Studienmedikationsgabe dokumentiert wird. Grundsätzlich aus der klinischen Sicht: Wir haben Anti-CD38-Antikörper schon einige Jahre im Alltag. Man muss sagen – ich glaube, da darf ich für alle sprechen –, dass wir im klinischen Alltag nie den konkreten Hinweis darauf hatten, dass Patienten in Niedrigrisikosituationen mehr Komplikationen akquirieren.

Grundsätzlich, glaube ich, können wir sagen, dass die Anti-CD38-Antikörper-gerichteten Therapeutika in der Myelomtherapie in der Prognose der Patienten ein großer Schritt nach vorn waren. Auch wenn wir sie jetzt regelhaft in der ersten Therapielinie einsetzen, sind diese Patienten im Moment Gott sei Dank in der Regel noch nicht so progredient, sodass wir für die Patienten, die gerade progredient sind, immer versuchen, zum frühestmöglichen Zeitpunkt aufgrund der Gesamtüberlebensvorteile die Anti-CD38-Antikörper-Therapie in das Therapieprinzip zu integrieren. Wir würden umgekehrt nie einem Patienten das aufgrund der Ergebnisse verwehren wollen, die wir mit der Langzeitbeobachtung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Professor Mühlbauer und danach Herrn Blindzellner.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Guten Morgen in die Runde! Wir haben tatsächlich einmal die Situation, dass sich die Fachgesellschaften ziemlich einig sind. Die AkdÄ sieht ebenfalls das Argument mit den Subgruppen nach ISS-Stadien eher gering vertretbar. Uns fehlt, sagen wir einmal, die pharmakologisch-pathophysiologische Plausibilität, und methodisch ist es eine sehr hohe Anzahl von Subgruppenanalysen. Also sagt auch die AkdÄ – da war sich die Expertenrunde einig – relativ geringe Aussagekraft dieser Subgruppenanalyse. Ich glaube, da sind wir uns in den Fachgesellschaften sehr einig.

Ich möchte eher, wenn wir uns in diesem Punkt – ich möchte der Diskussion nicht vorgreifen – relativ einig gezeigt haben, darauf hinweisen, dass die AkdÄ in der Belegstärke einen Diskussionspunkt findet, also nicht nur in der Subgruppenanalyse, da sind wir uns offensichtlich einig. Auf der einen Seite muss man sagen, bei einem offenen Design hat man ein gewisses Verzerrungspotenzial für die Morbidität und die Nebenwirkungen. Aber was uns in der Fachgruppe, in der wir das diskutiert haben, umgetrieben hat, war eigentlich ein anderes Thema. Das ist die Frage der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsstandard. Da ist die Frage: Ist die Vergleichstherapie tatsächlich die adäquate gewesen? Wir sind uns ziemlich einig, dass das zum heutigen Zeitpunkt nicht stimmt.

Wenn Sie einverstanden wären, lieber Herr Professor Hecken, würde ich das Wort gern an den Kliniker unter uns, an Herrn Dr. Spehn, übergeben, der dieses Thema etwas ausführen würde, was eigentlich der Versorgungsstandard ist. Ich möchte aber der Diskussion nicht vorgreifen, wenn zur Subgruppenanalyse, also ISS-Differenzierung, noch Diskussionsbedarf besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Herr Spehn kann das sofort machen, dann haben wir das auf dem Tisch. Danach Herr Blindzellner, Frau Müller und dann können wir das gesammelt diskutieren. – Herr Dr. Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nur kurz, um das zusammenzufassen: Ergänzend zur Frage der Subgruppen: In der Rechnung fällt auf, dass die Effekte zwischen den Gruppen gleichgerichtet waren. Es war für die Patienten im Stadium I eine Hazard Ratio von 1,7, Stadium II 1,1 und 1,3. Das ist ein zusätzliches Argument dafür, dass auf diese Subgruppenanalyse schwer eine Entscheidung zu bauen ist.

Zu der Übertragbarkeit auf die deutschen Versorgungsverhältnisse fallen zwei Dinge auf. Einmal – das wurde schon diskutiert – wird ein Triple mit einem Doublet verglichen, was seit etwa vier, fünf Jahren nicht mehr der Standard ist. Zum Zeitpunkt der Studienrekrutierung war allerdings ein Doublet noch zulässig. Die heutige Versorgungssituation ist so, dass im ersten, zweiten und eventuell auch im dritten Rezidiv ein Triplet gegeben wird. Dadurch besteht eine gewisse Einschränkung der Aussagekraft.

Das Zweite, was uns auffiel, ist, dass nur 60 Prozent der Patienten aus der Kontrollgruppe in der Folgetherapie trotz einer sehr langen Nachbeobachtungszeit von fast sieben Jahren Daratumumab erhielten. Das erscheint uns zu gering und erzeugt möglicherweise eine Unsicherheit in der Bewertung der Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen. Wir haben auch nach anderen, jetzt teuren Folgetherapien geschaut. Für Elotuzumab fanden wir in der Folgetherapie von Patienten aus der Kontrollgruppe keine Angaben, Carfilzomib etwa 30 Prozent der Patienten. Von daher fänden wir es vielleicht lohnend, wenn eine Post-hoc-Analyse des Überlebens für Kontrollgruppenpatienten nach dem Merkmal Daratumumab Folgetherapie ja oder nein gemacht würde. Weil die Daratumumab-Therapie nur bei 60 Prozent der Kontrollarmpatienten gegeben wurde, sehen wir eine gewisse Unsicherheit in der Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Jetzt habe ich Herrn Blindzellner, Frau Müller und Herrn Sindern.

Herr Blindzellner: Ich wollte eigentlich genau das fragen, was Herr Spehn gerade ausgeführt hat. Aber vielleicht kann ich die Position von Herrn Spehn an die Vertreter der

Fachgesellschaften weitergeben, ob sie das im Hinblick auf die Folgetherapien in der Studie ähnlich sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Die erste Anmerkung, die Herr Spehn machte, ist richtig. Man bezieht sich bei solchen Dingen bei abgeschlossenen Protokollen immer auf die Gemengelage zum Zeitpunkt nicht einmal der Rekrutierung, sondern des Studiendesigns. Das heißt, man überlegt sich: Wie sieht der Markt aus? Welche Ideen gibt es zum Zeitpunkt des Studiendesigns? Worauf hat man Zugriff? Dementsprechend wird das Protokoll gestaltet. Ich glaube, man muss irgendwo einpreisen, dass sich der Fortschritt – wir sprechen jetzt von Nachbeobachtungszeiten von sechs Jahren – verändert und sich das immer darauf bezieht, welchen Bezugspunkt man hatte.

Zweiter Punkt, 60 Prozent Daratumumab: Ich glaube, da müsste man noch einmal im Detail schauen. Das war eine internationale Studie. Wir haben selbst in Europa heute noch die Situation, dass beispielsweise der Zugriff auf Pomalidomid, Carfilzomib und erst recht auf die Anti-CD38-Antikörper extrem heterogen ist. Das heißt, auch hier ist die Frage der Zugänglichkeit sehr wichtig. Man wird keine hundertprozentige Abdeckung haben, weil man einen Markt hat, der sehr heterogen ist und für viele der Patientinnen und Patienten jetzt Daratumumab sicher nicht zur Verfügung steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knop. – Jetzt Frau Weisel und danach Herr Mühlbauer.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich stimme dem zu. In der Diskussion mit unseren Kollegen global erfahren wir immer, dass, wenn Patienten aus Studien ausscheiden, fehlen Patienten, obwohl vielleicht, wenn die Zulassung vorliegt, in der klinischen Praxis das eine oder andere Medikament nicht bereitgestellt werden kann. Elotuzumab ist nur in sehr wenigen Ländern verfügbar, aber das wissen die Vertreter der pharmazeutischen Industrie sicherlich wesentlich besser, als wir das aus der Diskussion kennen. Grundsätzlich muss man sagen: Was wir definitiv aus Studien wissen, ist, dass wir beim Myelom nie nachholen können, was wir verpassen. Wir wissen, dass etwa ein Drittel der Patienten die nächste Therapielinie oft aus unterschiedlichen Gründen nicht mehr bekommen kann. Insofern sehen wir im klinischen Alltag immer die Notwendigkeit, das, was in dieser Linie evidenzbasiert das Beste für den Patienten ist, einzusetzen und nicht aufzubewahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Mühlbauer, danach Frau Dr. Penner vom pU, ich nehme an, auch dazu. Herr Sindern, wenn Sie auch zu diesem Komplex etwas sagen möchten, können Sie dies tun. Ansonsten würde ich Herrn Blindzellner fragen, ob seine Frage beantwortet ist. Danach wäre Frau Müller an der Reihe. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich möchte den Vorrednern erneut zustimmen, insbesondere dem, was Frau Weisel und Herr Knop gesagt haben und was Herr Spehn angeregt hat. Interessant wäre eine Subgruppenanalyse nach den Folgetherapien. Das haben wir nicht, und ich weiß nicht, ob wir das bekommen könnten, ob das die Datenlage hergibt. Wir haben indirekt einen Hinweis auf diese – sagen wir – etwas unklare Situation der Folgetherapien. Das ist die Subgruppenanalyse nach Regionen, die wir sowohl für POLLUX als auch für CASTOR haben. Das ist immer im Modul 4, für das eine auf Seite 1 707 und das andere auf Seite 2 618. Da ist es entsprechend der Subgruppenanalyse nach Regionen gemacht. Das finden wir ein ziemlich heterogenes Bild. Für die POLLUX finden wir einen geringeren Benefit in Westeuropa, USA, Kanada als in Asien und anderen Regionen. In CASTOR finden wir genau das Gegenteil. Das heißt also, das ist ein relativ heterogenes Bild, sodass wir eine Subgruppenanalyse begrüßen würden.

Ich bezweifle etwas, ob sich das aus dem Datenmaterial herstellen lässt. Das wäre eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Aber das war letztendlich die Unschärfe unserer

Argumentation, der Argumentation der AkdÄ, dass wir gesagt haben, wir müssen zum heutigen Zeitpunkt den Zusatznutzen im Vergleich zum Versorgungsstandard, zum Versorgungsalltag darstellen. Deshalb haben wir gesagt, wir sehen als AkdÄ keinen Beleg, sondern einen Hinweis. Dementsprechend müsste man weitere Daten erzeugen, um eine Belegstärke zu erreichen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Penner, Herrn Sindern, wenn er dazu etwas sagen möchte, danach Frau Nink vom IQWiG. Dann machen wir mit Herrn Blindzellner, Frau Müller und Frau Heck weiter.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Herr Professor Hecken, wenn Sie erlauben, würde ich beginnen und dann meine Kollegin übernehmen. Ich beginne mit der ersten Aussage von Herrn Dr. Spehn, was den Vergleich zur Zweifachkombination angeht. Auf der Grundlage der beiden Studien, um die es heute geht, ist Daratumumab in den Kombinationen der Dreifachkombination in den Leitlinien Standard geworden. Das ist auch Gegenstand der ersten Nutzenbewertung gewesen. Die Frage heute ist, ob sich der Zusatznutzen im Gesamtüberleben, der in der ersten Nutzenbewertung gezeigt wurde, auch in der Langzeitbeobachtung erweist. Deshalb ist dieser Vergleich, den wir jetzt haben, genau der richtige; denn es geht um die Frage, ob sich das in der Langzeitbeobachtung bestätigt.

Wir hatten, glaube ich, zwei Themenkomplexe. Das eine war die Folgetherapie und das andere die Frage, ob es regionale Unterschiede gibt. Zum Thema Folgetherapie würde ich jetzt gern an Frau Penner übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Penner, bitte.

Frau Dr. Penner (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Ich möchte gern darauf eingehen, dass wir grundsätzlich über alle Folgetherapien hinweg ein einheitliches Bild in den beiden Studien sehen. Über alle Folgetherapien hinweg kamen in der Studie POLLUX vor allem Daratumumab, das im Kontrollarm, aber auch Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Cyclophosphamid zum Einsatz. In der Studie CASTOR wurden ebenfalls Daratumumab, auch hier im Kontrollarm, Lenalidomid, Pomalidomid und Cyclophosphamid eingesetzt. Das entspricht – und da stimme ich Frau Weisel und Herrn Knop zu – dem deutschen Versorgungskontext und den Leitlinien.

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

Frau Nink: Ich wollte kurz einen methodischen Aspekt zu der Frage Subgruppenanalysen nach Folgetherapien ansprechen. Das ist deshalb methodisch schwierig, weil die Folgetherapie erst im Verlauf der Studie entsteht. Das heißt, Subgruppenanalysen können wir üblicherweise nach Merkmalen machen, die bereits zu Beginn der Studie also zu Baseline vorliegen, weil sich die Patienten im Verlauf der Studie verändern und die Folgetherapie erst später kommt.

Was man sich überlegen kann, ist, Subgruppenanalysen nach Regionen zu betrachten. Da ist die Frage, was eine adäquate Regionsaufteilung ist, die wir uns anschauen. Wir haben hier die Zusammenfassung mit Westeuropa, USA und Kanada. Da würden wir wahrscheinlich sagen, das sind nicht unbedingt Gesundheitssysteme, in denen der Versorgungsstandard insgesamt vergleichbar ist. Da müsste man sich überlegen, welche Regionen wir in der Situation anschauen wollen. Im Gesamtüberleben hat sich erst einmal in der gesamten Subgruppenanalyse nach Regionen keine Effektmodifikation ergeben. Aber wenn man in die einzelnen Ergebnisse hineinschaut, sieht man, dass das etwas unterschiedlich ist. – Das nur zu der Frage, welche Subgruppenanalysen wir in der Situation sinnvollerweise anschauen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nink. – Jetzt sehe ich dazu eine Wortmeldung von Herrn Wörmann und Herrn Spehn. Danach wären Frau Müller und Frau Heck an der Reihe.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz dazu: Ich kann Frau Nink nur zustimmen. Ich glaube, der kritische Punkt bei Daratumumab ist, wann man es einsetzt. Das ist die Frage der

Folgetherapien, die wir damit angehen. Ganz offensichtlich ist es so, dass es sinnvoll ist, Daratumumab in dieser relativ frühen Phase einzusetzen. Wir haben es jetzt sogar noch weiter nach vorn gezogen, dann bleibt dieser nachhaltige Effekt erhalten. Insofern ist es für uns eine Bestätigung, auch wenn ich Ihren Punkt, Frau Nink, nachvollziehen kann. Wenn Präparate wie Elotuzumab in Deutschland vorhanden sind und in anderen Ländern nicht, ist es außerordentlich schwierig, in Nachfolgetherapien Subgruppen zu unterscheiden. Ich glaube, wir kommen in eine Kleinteiligkeit, die nicht zielführend für eine Nutzenbewertung ist.

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

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir stimmen zu, dass ein früher Einsatz von Daratumumab sicherlich angemessen ist. Wir haben aber Zweifel, ob in der deutschen Versorgung 40 Prozent der Kontrollgruppenpatienten kein Daratumumab und kein Elotuzumab in der Folgetherapie bekommen haben. Wir vermuten eher, dass diese Prozentzahlen in Deutschland deutlich höher sind. In den USA hat längst nicht jeder Patient die Chance, an diese teuren Medikamente zu kommen. Deshalb halten wir die Möglichkeit für gegeben, dass die Folgetherapie nicht den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt. Daher sehen wir eine gewisse Unsicherheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Herr Wörmann, ist das neu oder noch die alte Hand?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sorry, die alte Hand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die alte Hand. Wunderbar. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und danach Frau Heck.

Frau Dr. Müller: Ich weiß nicht, ob Herr Blindzellner dazu noch etwas sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blindzellner hat zurückgezogen.

Frau Dr. Müller: Okay. Dann würde ich zu den Subgruppen nach ISS zurückspringen, was wir am Anfang diskutiert haben. Die Frage ist: Welche Relevanz hat der Nachteil bei den schweren UE überhaupt? Dazu hatte sich die AkdÄ geäußert. Sie haben jetzt noch nicht ausgeführt, dass es größtenteils auf asymptomatische Zytopenien zurückzuführen wäre und klinisch nicht so wesentlich ist. Die zweite Frage ist, was Herr Wörmann angesprochen hat, dass man das bisher nicht gesehen hat und hier auch nicht in anderen Endpunkten sieht und dass man sogar einen eher umgedrehten Effekt erwarten würde, wenn man überhaupt etwas erwarten würde, nämlich dass die mit dem höheren ISS-Stadium mehr schwere Nebenwirkungen haben und nicht anders herum.

Jetzt ist meine Frage dazu an den pU, wie gesagt mit aller gebotenen Vorsicht: Ist es überhaupt so relevant? Könnte es sein, weil der Gedanke einem kommt, wenn der Effekt umgekehrt ist und wir erheben hier die unerwünschten Ereignisse. Das heißt, wir haben potenziell auch immer Morbiditätsereignisse mit drin. Könnte es sein, dass, wenn, was bei der Safety normal ist, auch Morbi-Ereignisse zumindest teilweise miterhoben werden, dieser Effekt bezüglich schwerer UE hauptsächlich auf Laborwerte, dann bei denen, die weniger schwer erkrankt sind, zum Tragen kommt, weil er nicht durch Morbi-Ereignisse konterkariert wird, weil die vielleicht noch nicht so viele haben, weil das Stadium noch nicht so fortgeschritten ist, während es bei den schwerer Erkrankten, sozusagen Morbi-Vorteil, der in die andere Richtung geht, das möglicherweise dazu führt, dass es statistisch nicht mehr signifikant wird. Das ist eine Frage an den pU. Das ist das einzige, was ich mir vorstellen könnte, das diesen komischen, umgedreht als klinisch plausiblen Effekt irgendwie erklären könnte.

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

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage richtig verstanden habe. Ich weiß, dass wir das Thema Doppelzählung hatten. Ich glaube, das ist hier sehr gut getrennt. Von daher werden die Nebenwirkungen und die Morbidität getrennt erfasst. Wir sagen insgesamt, die Lebensqualität bleibt konstant, und die Nachteile drücken sich nicht in der

Lebensqualität aus. Ich weiß aber nicht genau, ob ich Ihre Frage und das Problem genau verstanden habe. Vielleicht könnten Sie das noch einmal konkreter sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, tut mir leid, wenn ich das nicht deutlich genug gesagt habe. Ich versuche, es noch einmal zu erläutern. Sie haben gesagt, dass Sie es hier ziemlich sauber getrennt haben. Die Erfassung ist ohnehin immer von Safety und Morbi getrennt. Die Frage ist: Bei unerwünschten Ereignissen werden auch Morbiditätsereignisse mit erfasst. Sind die herausgerechnet worden? Die Frage stelle ich deshalb, weil die Einzelerklärung, die mir auffällt außer völligem Zufallsbefund für dieses Umgedrehte als das, was man eigentlich erwarten würde – Normalerweise würde man bei denen mit dem schwereren Krankheitsstadium mehr Nebenwirkungen erwarten und nicht ausgerechnet bei denen mit dem leichteren. Eine mögliche Idee wäre, wenn Daratumumab bezüglich der Morbidität positiv ist, dass sich dieser Effekt stärker bei den stärker Erkrankten zeigt und dann dazu führt, dass da weniger Ereignisse sind, falls die bei der Safety zum Teil mit erfasst wurden, gerade bei den schwerer Erkrankten und dass dieser Effekt bei den leichter Erkrankten im ISS-Stadium I nicht eintritt, sodass die zahlreicheren schweren UE – wie gesagt, größtenteils Laborwerte – auffallen. Können Sie mir folgen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Frau Dr. Müller: Können Sie mir folgen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann versucht es.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Müller, ich glaube, ich kann Ihren Gedankengang nachvollziehen. Was uns nicht passen würde, ist, warum das sonst nicht aufgefallen ist, warum das in anderen Studien nicht aufgetreten ist. Ich verstehe Ihren Punkt. Ich kann das als potenzielle Erklärung durchaus nachvollziehen. Ich kann es, glaube ich, auch in der Dokumentation nachvollziehen. Trotzdem: Warum tritt es nur jetzt bei CASTOR und POLLUX auf? Deshalb habe ich eher die Tendenz zu befürchten, dass es ein Zufallsfehler ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Als Nächste Frau Heck bitte, danach Frau Holtkamp, Frau Pitura, Frau Nink und Herr Blindzellner. Dann müssten wir versuchen, zum Ende zu kommen.

Frau Heck (Janssen-Cilag): Ich würde Herrn Wörmann zustimmen. Wir haben insgesamt diese Subgruppeninteraktion, die in der Metaanalyse auftaucht, nicht in anderen Endpunktkategorien gesehen, auch nicht in den Endpunktkategorien der Morbidität für das ISS-Stadium I. Daher gehen wir nicht davon aus, dass sich dieser Effekt dort widerspiegelt.

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

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe eine andere Frage. Es ist inzwischen beim Myelom eine sehr komplexe Therapie mit vielen verschiedenen Optionen. Jetzt kommen auch noch diese unterschiedlichen Versorgungskontexte dazu. Mich treibt die Frage um, wie sehr diese Kombinationen überhaupt im deutschen Versorgungskontext angesichts des Umstandes, dass inzwischen hier Daratumumab schon in der Firstline eingesetzt wird, eine Rolle spielen. Das ist eine Frage an die Fachleute. Würden Sie das auch als Retherapie machen?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Grundsätzlich muss man sagen, der Myelom-Patient, der jetzt mit einer Therapie startet, startet in der Regel mit einer Anti-CD38-gerichteten Therapie in einer Kombination. Diese Patienten rezidivieren im Moment noch nicht oder nur ganz selten. Die, die jetzt rezidivieren, haben oft noch die Anti-CD38-Antikörpertherapie in der ersten Linie nicht gehabt. Hier schauen wir zum Beispiel entsprechend der ESMO-Leitlinie oder unserer eigenen. Erst einmal müssen wir zwei Fragen beantworten: Hat dieser Patient Lenalidomid

gehabt, und hat dieser Patient einen CD38-Antikörper gehabt? Das sind unsere zentralen Fragen.

Hatte ein Patient beides nicht – das kann vorkommen, wenn zum Beispiel ein Patient noch mit VMP-Regimen initial behandelt wurde –, dann spielt DRd, als Kombination in der POLLUX-Studie etabliert, eine extreme Rolle. Das ist die erste Wahl. Wenn aber ein Patient zum Beispiel nach der FIRST-Studie behandelt wurde und in der ersten Linie Lenalidomid hatte, dann ist zum Beispiel DVd wie in der CASTOR-Studie für uns meist die erste Wahl im ersten Rezidiv. Das heißt, beide Regime sind im Versorgungsalltag noch sehr präsent.

Natürlich müssen wir sagen, dass sehr viele Patienten in der ersten Linie Lenalidomid hatten, aber da die Rezidivgruppe im Moment, weil die Entwicklung der Therapien so rasant war, so heterogen an sich ist, sind wir sehr darauf angewiesen, dass wir diese etablierten Regime aus diesen große Phase-III-Studien mit hoher Evidenz zur Verfügung haben, um die gültigen Leitlinien möglichst optimal umzusetzen. – Ich hoffe, das war verständlich.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Das ist eigentlich mit den Ausführungen von Frau Professor Weisel erledigt. Vielleicht noch diese Anmerkung: Die Akzeptanz dieser Triplets auf beiden Seiten – Patientinnen und Patienten und behandelnde Ärztinnen und Ärzte – war extrem schnell und aufgrund der sehr guten Daten und der überraschend geringen zusätzlichen Toxizität extrem groß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

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

Frau Pitura: Ich wollte die Fachgesellschaft um eine Einschätzung zu der in China und Taiwan durchgeführten LEPUS-Studie bitten. Mit der Stellungnahme wurden jetzt Ergebnisse für den aktuellen Datenschnitt vorgelegt. Diese Studie LEPUS unterschied sich hinsichtlich der Patientencharakteristika von den Studien CASTOR und POLLUX im Hinblick auf abweichende Vortherapien, aber auch Folgetherapien; denn in der LEPUS-Studie haben viel weniger Patienten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Das waren 20 Prozent gegenüber 61 oder 63 Prozent in der CASTOR- und in der POLLUX-Studie. Daher meine Frage an die Kliniker: Wie könnte sich dieses unterschiedliche Therapiesetting auf die Interpretation der Ergebnisse hier auswirken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Pitura. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann und Frau Weisel. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie das in unserer Stellungnahme gelesen haben. Wir stimmen dem vollkommen zu. Wir hatten genau diesen Punkt. Der Punkt war in unserer Richtung: Haben wir drei Studien mit der gleich hohen Wertigkeit, die wir hier heranziehen können, oder haben wir zwei Studien und eine im weitesten Sinne konfirmatorische Studie, die aber vielleicht nicht mit derselben Wichtigkeit gilt. Wir neigen zu der zweiten Einschätzung, weil die Vortherapien so anders sind, deutlich weniger autolog transplantiert worden sind, in China deutlich mehr mit Thalidomid vorbehandelte Patienten dabei sind, die schwieriger zu bewerten sind, auch was das Nebenwirkungsspektrum angeht. Um ein Beispiel herauszunehmen: Wir finden, dass das zum Beispiel bei Polyneuropathie nicht eins zu eins übertragbar ist. Deshalb die Zusammenfassung von uns: Ja, es wäre schrecklich, wenn bei der Studie etwas anderes herausgekommen wäre. Dann müssten wir diskutieren. Sonst würden wir es eher wahrnehmen und von unserer Seite her auch in Leitlinien nicht mit derselben Wertigkeit aufnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Weisel, Sie haben genickt.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ja, dem ist kaum etwas hinzuzufügen. Zu dem Punkt Thalidomid: Die chinesischen Patienten wurden teilweise in der ersten Linie mit extremen Dosen Thalidomid behandelt, und wir wissen aus sehr frühen Studien, dass das einen hohen Einfluss auf die fortlaufende Prognose hat. Insofern ist das global sicherlich eine wichtige Studie gewesen, aber für unsere Fragestellung haben wir es gesehen, wie es Herr Wörmann ausgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Weisel. – Jetzt Frau Nink vom IQWiG, bitte. Herr Blindzellner hat zurückgezogen.

Frau Nink: Ich ziehe auch zurück, Herr Hecken. Die Diskussion ist zwischenzeitlich sehr viel weitergelaufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Heck, haben Sie noch etwas beizutragen?

Frau Heck (Janssen-Cilag): Ja, ich hätte noch eine kurze Ergänzung zu den Folgetherapien zu machen.

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

Frau Heck (Janssen-Cilag): Wir hatten die Diskussion, ob die Patienten damit dem Versorgungskontext entsprechend behandelt waren. Wir müssen hier bedenken, dass einige bzw. viele der Patienten nicht nur in der dritten, sondern auch in weiter fortgeschrittenen Linien der Therapie waren. Somit kann man basierend auf der Leitlinie mit den Behandlungen mit Carfilzomib, Daratumumab, Pomalidomid schon davon ausgehen, dass das dem Versorgungskontext entsprochen hat und die Patienten richtig behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Heck. – Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Herr Sindern, Sie dürfen zusammenfassen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank, das mache ich sehr gern. Wir hatten einige Themen. Ich würde nur noch einmal auf die Effektmodifikation eingehen und festhalten, dass eine große Einigkeit bestand, dass so, wie dieser Effekt aufgetreten ist – und er ist in der Metaanalyse aufgetreten, nicht in den Einzelstudien –, davon auszugehen ist, dass es ein Zufallsbefund ist. Daher, denke ich, kann man nicht von einer Effektmodifikation sprechen, sodass für die Gesamtheit der Patienten ohne Unterteilung des Anwendungsgebietes auch die Nutzenbewertung aus unserer Sicht vorgenommen werden kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern. Herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung mitgewirkt haben. Wir werden selbstverständlich zu diskutieren haben, was hier besprochen wurde. Damit können wir diese Anhörung schließen.

Schluss der Anhörung: 10:47 Uhr.

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-034-z Daratumumab

Stand: April 2018

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

Daratumumab

zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Nicht angezeigt.

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

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Carfilzomib – Beschluss vom 15. Februar 2018 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Daratumumab L01XC24 Darzalex®	DARZALEX ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> •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. (zu prüfendes Anwendungsgebiet) •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.
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 (Plasmozytom)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] – Fortgeschrittenes multiples Myelom Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Doxorubicin (<i>pegyliert liposomal</i>) L01DB Caelyx®	Caelyx ist indiziert: [...] – 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 Vincristinsulfat-Teva®	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...]

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

Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	<u>Onkologie</u> Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von Zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	<u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin®	<u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA®	<u>Multiples Myelom</u> Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa- 2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen. [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-034z

Auftrag von: Abt. AM
bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19.02.2018

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

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Systematische Reviews.....	7
Leitlinien.....	19
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	32
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	36
Literatur:.....	38

Systematische Recherche:

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

Die Recherche ergab 563 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 21 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Abkürzungen:

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

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2016 [7].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Panobinostat vom 17. März 2016.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28.08.2015): Panobinostat (Farydak®) ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und / oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.</p> <p>Panobinostat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p>
<p>G-BA, 2018 [9].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 15. Februar 2018.</p>	<p>I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Angaben zu Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. Dezember 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2) werden aufgehoben. 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Daratumumab wie folgt ergänzt: <p>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.</p> <p>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.</p> <p>a) <u>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.</u></p> <p>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</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber</p>

	<p>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>b) <u>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.</u></p> <p>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.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [5].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid vom 17. März 2016</p>	<p>I. Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <ol style="list-style-type: none"> Die Angaben zu Pomalidomid in der Fassung des Beschlusses vom 20. Februar 2014 (BANZ AT 12.03.2014 B2) werden aufgehoben. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pomalidomid wie folgt ergänzt: <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>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.</p> <p>Pomalidomid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, wenn der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <p>– eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes:</p> <p>1) Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle</p>

	<p><i>Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><i>2) Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [6].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab vom 1. Dezember 2016.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11.05.2016): Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist: – Bortezomib als Monotherapie oder – Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder – Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder – Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p>
<p>G-BA, 2018 [8].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM -RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 15.</p>	<p>I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <p>1. Die Angaben zu Carfilzomib in der Fassung der Beschlüsse vom 2. Juni 2016 (BAnz AT 28.06.2016 B3) und vom 19. Januar 2017 (BAnz AT 08.03.2017 B2) werden aufgehoben.</p> <p>2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Carfilzomib wie folgt ergänzt:</p> <p>Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Juni 2016): „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.“</p> <p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</p>

<p>Februar 2018.</p>	<p>oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p>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</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA 2017 [4].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixazomib vom 6. Juli 2017.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. November 2016): NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Ixazomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar</p>

Systematische Reviews

<p>Sun Z et al, 2017 [19].</p> <p>Triplet versus doublet combination regimens for</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the efficacy and safety of triplet versus doublet combination therapies in RRMM.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with previously treated RRMM</p>
--	---

<p>the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials</p>	<p>Intervention: triplet combination therapy</p> <p>Komperator: doublet combination therapy</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, ORR, CR, Very good partial response (VGPR) and safety</p> <p>Recherche: Embase, Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Cochrane Database of Systematic Reviews up to May 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: 5-item Jadad score including randomization, blinding, withdrawals</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Included studies: 5 Phase III studies</i></p> <p><u>Hinweis:</u> Nur gepoolte Ergebnisse mit gemischter Population (siehe Studiencharakteristika unten), keine separaten Analysen nach Linie/Vortherapien</p> <p>Moreau et al., 2016 (TOURMALINE; N=722)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Ixazomib 4mg + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg • Control: Placebo + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg <p>Stewart et al., 2015 (ASPIPE, N=792)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Carfilzomib 20mg/m² + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg • Control: Lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg <p>Lonial et al., 2015 (ELOQUENT-2; N=646)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Elotuzumab 10 mg/kg + lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg • Control: Lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg <p>San-Miguel et al., 2014 (PANORAMA1, N=768)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Panobinostat 20mg + bortezomib 1.3mg/m² + dexamethasone 20mg • Control: Placebo + bortezomib 1.3mg/m² + dexamethasone 20mg <p>Garderet et al., 2012 (MMVAR, N=269)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Bortezomib 1.3mg/m² + thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg • Control: Thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg <p>Patient characteristics (prior therapies):</p>

the patients' characteristics of the included trials.

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

Abbreviations: NR, not reported.

Study quality:

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

Results

Efficacy

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

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

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

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

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

- OS: not reported
 - PFS: HR 0,70 (95%CI 0,57; 0,86)
 - ORR: RR 1,20 (95%CI 1,10; 1,32)
 - VGRP: n.s.
 - CR: n.s
- Vorteil 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) (data from 3 studies)
- PFS: HR (0.68, 95%CI: 0.62–0.74)
- ORR: (1.19 (95%CI:1.10–1.27)
- Very good partial response (VGPR) 1.44 (95%CI: 1.18–1.77),
- and complete response (CR) 1.76 (95%CI: 1.04–2.97),

	<p><u>Safety (pooled analyses)</u></p> <table border="1" data-bbox="406 257 1316 504"> <thead> <tr> <th>Grade 3 or 4 toxicities</th> <th>No. of trials</th> <th>RR, 95%CI</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>5</td> <td>1.11 (1.05–1.18)</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>Infections</td> <td>4</td> <td>1.33 (0.97–1.83)</td> <td>0.079</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>5</td> <td>1.64 (1.13–2.38)</td> <td>0.009</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>5</td> <td>1.13 (0.71–1.81)</td> <td>0.60</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>5</td> <td>0.92 (0.78–1.08)</td> <td>0.29</td> </tr> <tr> <td>Fatal</td> <td>4</td> <td>1.00 (0.74–1.36)</td> <td>0.99</td> </tr> </tbody> </table> <p>→ Nachteil der Triplet-Therapien bzgl. Gesamt-AE Grad ≥ 3 und Thrombozytopenie Grad ≥ 3</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Meta-analysis demonstrates that triplet regimens result in improved OS, PFS, ORR, VGPR, and CR compared to doublets, though the risk of grade 3 and 4 adverse events are higher with triplets. The pooled estimates of response and survival strongly favor triplets in the RRMM patients. More high-quality of phase III trials are needed to confirm our findings.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inclusion of 2nd und 3rd line therapies • Safety data of individual trials not reported 	Grade 3 or 4 toxicities	No. of trials	RR, 95%CI	P value	Overall	5	1.11 (1.05–1.18)	0.001	Infections	4	1.33 (0.97–1.83)	0.079	Thrombocytopenia	5	1.64 (1.13–2.38)	0.009	Neutropenia	5	1.13 (0.71–1.81)	0.60	Anemia	5	0.92 (0.78–1.08)	0.29	Fatal	4	1.00 (0.74–1.36)	0.99
Grade 3 or 4 toxicities	No. of trials	RR, 95%CI	P value																										
Overall	5	1.11 (1.05–1.18)	0.001																										
Infections	4	1.33 (0.97–1.83)	0.079																										
Thrombocytopenia	5	1.64 (1.13–2.38)	0.009																										
Neutropenia	5	1.13 (0.71–1.81)	0.60																										
Anemia	5	0.92 (0.78–1.08)	0.29																										
Fatal	4	1.00 (0.74–1.36)	0.99																										
<p>Teh BW et al., 2016 [20].</p> <p>Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the impact of immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitor (PI)based therapy on infection risk in patients with MM 3 treatment periods:</p> <ul style="list-style-type: none"> • induction, • maintenance therapy and • relapse/refractory disease (RRMM). <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten, mit MM →Hier Population der RRMM relevant mit folgenden Interventionen:</p> <p>Intervention: IMiD or PI-based treatment regimens (single or multi agent combination)</p> <p>Komparator: high-dose corticosteroids</p> <p>Endpunkt: severe infection, febrile neutropaenia, pneumonia and deaths from infection</p> <p>Recherche/Suchzeitraum bis 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30, davon 5 RCT in RRMM</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias; GRADE for assessing overall quality of evidence</p> <p>3. Ergebnisse</p>																												

Included studies for the treatment of relapsed and refractory myeloma

Hinweis: Keine separaten Analysen nach Linie/Vorthapien

Bortezomib vs. Dexamethasone

- Richardson et al, 2005:

Lenalidomide+ dexamethasone vs. dexamethasone

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

Pomalidomide dexamethasone vs. dexamethasone

- San Migueal et al., 2013

Thalidomide

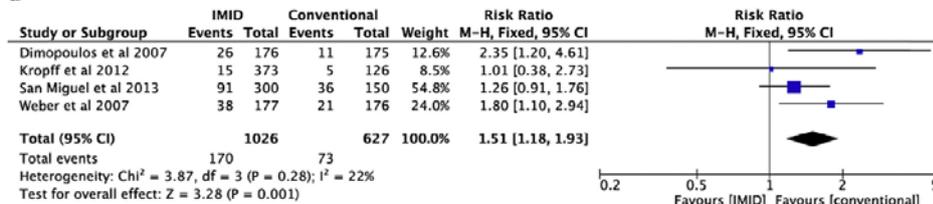
- Kropf et al. 2012

Results

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

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

d



(Moderate quality of evidence)

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

Subgroup: Lenalidomide versus conventional

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

4. Fazit der Autoren

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

5. Hinweise zum Review

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

Qiao SK et al., 2015 [18].

1. Fragestellung

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

Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized controlled Trials

survival advantage over nonlenalidomide-containing regimens.

2. Methodik

Population: Patients with newly diagnosed or previously treated MM

Intervention: Lenalidomide-containing regimens

Komperator: non-lenalidomide-containing regimens

Endpunkte: overall response (OR), complete response (CR), PFS, OS, and Grade 3 or 4 toxicities

Recherche/Suchzeitraum: bis Mai 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 RCTs (→ davon 2 relapsed or refractory MM

Qualitätsbewertung der Studien: modified Jadad quality score including the presence of randomization, allocation concealment, blinding, and withdrawal/dropout → A general quality score was assigned to each study as follows: Non-RCTs (0), low quality studies (1–3), and high quality studies (4–7).

3. Ergebnisse (für das hier relevante AWG)

Relapsed or refractory multiple myeloma

Table 1: Characteristics of included studies in the meta-analysis

Study, year	Study design	Patient details	Intervention	Number of patients	Ages (years)	Outcomes	Jadad score
Dimopoulos <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed or refractory	Experiment: L-DEX	176	63 (33–84)	OS, PFS, AEs	5
			Control: P-DEX	175	64 (40–82)		
Weber <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed	Experiment: L-DEX	177	64 (36–86)	OS, PFS, AEs	6
			Control: P-DEX	176	62 (37–85)		
Zonder <i>et al.</i> 2010	RCT	Newly diagnosed	Experiment: R-DEX	97	48	OS, PFS, AEs	6
			Control: P-DEX	95	45		
Kumar <i>et al.</i> 2012	RCT	Previously untreated	Experiment: VDCR	48	61.5 (41–81)	OS, PFS, AEs	5
			Control: VDC	33	62 (40–75)		
Palumbo <i>et al.</i> 2012	RCT	Newly diagnosed	Experiment: MPR + R	152	71 (65–87)	OS, PFS, AEs	6
			Control: MP + P	154	72 (65–91)		
Attal <i>et al.</i> 2012	RCT	ASCT	Experiment: L	307	55 (22–87)	OS, PFS, AEs	6
			Control: P	307	55 (32–66)		
McCarthy <i>et al.</i> 2012	RCT	ASCT	Experiment: L	231	59 (29–71)	OS, PFS, AEs	6
			Control: P	229	58 (40–71)		

RCT: Randomized clinical trial; ASCT: Autologous stem cell transplantation; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; AEs: Adverse events.

Hinweis: Keine separaten Analysen nach Linie/Vortherapien

Included studies

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

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

Results for Len+Dex vs. Placebo+Dex:

- statistically significant higher OR rates (pooled RR: 2.76; 95% CI: 2.23–3.42;

P < 0.00001; incidence, 60.6% vs. 21.9%) and CR rates (pooled RR: 8.61; 95% CI: 1.59–46.60; P = 0.01; incidence, 15.0% vs. 2.0%)

- Heterogenität: I²=62% für komplettes Ansprechen

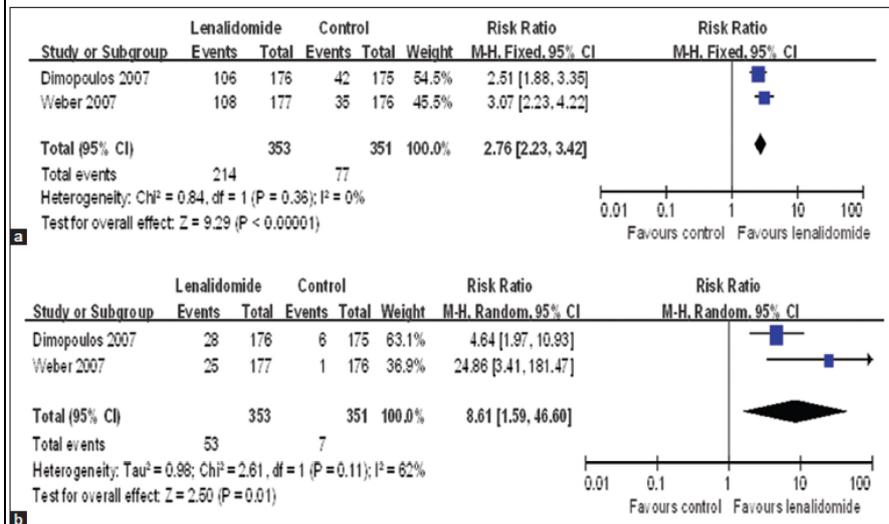


Figure 3: Forest plots of responses rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma. (a) Overall response; (b) Complete response.

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

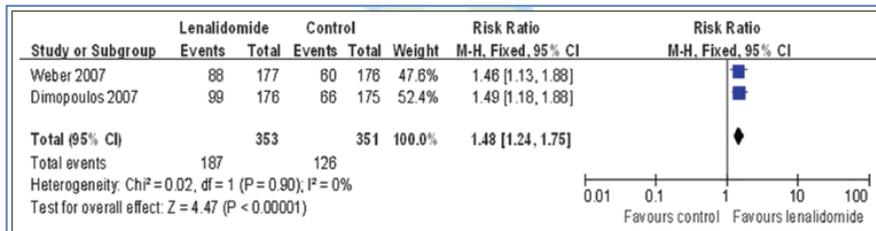


Figure 4: Forest plot of 3-year progression-free survival rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma.

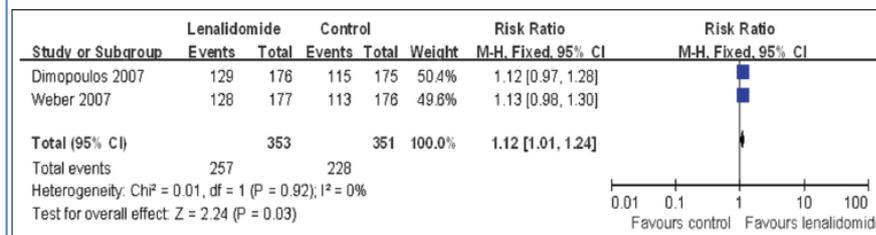


Figure 5: Forest plot of 3-year overall survival rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma.

4. Fazit der Autoren

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

5. Hinweise zum Review

Bezüglich der 2 relevanten Studien (Dimopoulos 2007, Weber 2007) werden Ergebnisse zur Sicherheit im SR von Yang et al. 2013 [21] analysiert

Yang B et al., 2013 [21].

1. Fragestellung

To gain a better, more complete understanding of the efficacy and safety of lenalidomide, we performed a meta-analysis of randomized controlled trials in

Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

which patients with MM received lenalidomide as initial or maintenance therapy.

2. Methodik

Population: Patienten, mit MM

Intervention: Lenalidomid (hier nur Darstellung von Lenalidomid als 2nd line)

Komparator: Placebo

Endpunkt: OS, PFS, AE

Recherche: bis Nov 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7, davon 2 (n=353) Studien mit Lenalidomid als 2nd-line

Qualitätsbewertung der Studien: "risk of bias" method recommended by the Cochrane Collaboration:

3. Ergebnisse

Table 1. Characteristics of studies fulfilling inclusion criteria in the meta-analysis.

Author [Year]	Inclusion criteria	No. of patients (% of male)	Age, mean (range)	Intervention
Initial treatment				
Palumbo [2012]	Patients with MM ineligible for transplantation	MPR-R: 152/MPR: 153/MP: 154	MPR-R: 71 (65–87)/MPR: 71 (65–86)/MP: 72 (65–91)	MPR-R: L maintenance, 10 mg on day 1–21 of each 28-d cycle/MPR: maintenance/MP: P during induction and maintenance
Rajkumar [2010]	Untreated symptomatic MM	L+ high D: 223 /L+ low D: 222	L+ high D: 66 (36–87)/L+ low D: 65 (35–85)	L+ high D: L 25 mg on day 1–21+ D 40 mg on d 1–4, 9–12, and 17–20 of a 28-d cycle/L+ low D: L 25 mg on day 1–21+ D 40 mg on d 1, 8, 15, and 22 of a 28-d cycle
Zonder [2010]	Newly diagnosed MM	L: 97 (55)/P: 95 (58)	Age > /65y.o L: 49%/P: 47%	35-day induction cycle with D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20+ L 25 mg/d for 28 days. Maintenance with D 40 mg/d on day 1–4 and 15–18+ L 25 mg/d for 21 days
Second-line therapy				
Attal [2012]	Nonprogressive MM after first-line transplantation	L: 307 (55)/P: 307 (59)	L: 55 (22–67) /P: 55(32–66)	Consolidation therapy with L 25 mg/d, on day 1–21 of each 28-day cycle x 2 cycles, followed by L 10 mg/d for the first 3 months, increased to 15mg if tolerated
Dimopoulos [2007]	Relapsed or refractory MM, at least one previous antimyeloma therapy	L: 176 (59.1)/P: 175 (58.9)	L: 63 (33–84) /P: 64(40–82)	L 25 mg, on day 1 to 21 of a 28-day cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4 th cycle, only on day 1–4
McCarthy [2012]	Patients with MM after stem-cell transplantation	L: 231 (52.4)/P: 229 (56.3)	L: 59 (29–71)/P: 58 (40–71)	L 10 mg/d, 100 days after stem-cell transplantation
Weber [2007]	Patients who had received at least one previous therapy for MM	L: 177 (59.9)/P: 176 (59.1)	L: 64 (36–86) /P: 62(37–85)	L 25 mg on day 1–21 of a 28-d cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4 th cycle, only on day 1–4

D: dexamethasone; L: lenalidomide; MM: multiple myeloma; P: placebo; MPR (melphalan-prednisone-lenalidomide): nine 28-d cycles of melphalan (at a dose of 0.18 mg/kg of body weight on day 1–4), prednisone (2 mg/kg on day 1–4), and lenalidomide (10 mg on days 1–21).
doi:10.1371/journal.pone.0064354.t001

Lenalidomid vs Placebo als 2nd line (insg. 2 Studien: Dimopoulos 2007 und Weber 2007)

Beide Studien: doppelblind, adequate ITT, unklar ob verdeckte Zuteilung, keine Angaben zu Studienabbruchern, Randomisierungsmethode unklar bei Dimopoulos 2007, computergestützte Randomisierung bei Weber 2007

Dosierung von Lenalidomid und Dexamethason war gleich in beiden Studien: L 25 mg, on day 1 to 21 of a 28-day cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4th cycle, only on day 1–4

Dimopoulos M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357(21):2123-2132.:

- Relapsed or refractory MM, at least one previous antimyeloma therapy
- Intervention: Lenalidomid+Dexamethason (n=176)
- Kontrolle: Placebo+Dexamethason (n=175)
- OS: HR=0.66 (95% CI 0.45-0.97)
- Time to progression: Len+Dex=11.3 Monate vs. Placebo+Dex=4,7 Monate, p<0.0001

	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie: HR=12,93 (4,78-34,97) <p><i>Weber DM et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357(21): 2133-2142.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who had received at least one previous therapy for MM • Intervention: Lenalidomid+Dexamethason (n=177) • Kontrolle: Placebo+Dexamethason (n=176) • OS: HR=0,44 (95% CI 0,30-0,65) • PFS: HR=0.35 (95% CI 0,27-0,45) • Neutropenie: HR=9,02 (4,48-18,16) • Anämie: HR=2,14 (1,12-4,11) • Tiefe Venenthrombose: HR=3,46 (1,43-8,37) • Infektionen: HR=1,79 (1,10-2,92) <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Lenalidomide is an effective treatment for MM; however, treatment-related adverse events must be considered and appropriate adjustments and/or prophylactic treatment should be initiated where possible.</p> <p>5. Hinweise zum Review</p> <p>Die dargestellten Studien sind mit den relevanten Studien im SR von Qiao 2015 [18] identisch.</p>
<p>Lopuch S et al., 2015 [13].</p> <p>Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a systematic review with meta-analysis to assess the balance between benefits and harms resulting from monotherapy and combined therapy in patients with relapsed or refractory MM treated with targeted agents approved in this indication by the FDA and/or the EMA.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with relapsed or refractory MM</p> <p>Intervention: targeted agents alone (monotherapy)</p> <p>Komperator: combinations of targeted agents with other types of agents (combined therapy)</p> <p>Endpunkt: ORR, CR, PR, progressive disease (PD), PFS, event-free survival (EFS), time to progression (TTP), time to response (TTR) or OS, incidents of death (overall and caused by AEs), and discontinuation of the intervention from any cause, any AEs, any SAEs, grade 3/4 AEs, AEs leading to death or incidents of discontinuation the intervention due to AEs.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Mai 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=997), davon 1 relevant Studie in der 2. Therapielinie, 1 relevante Studie in der 3. Therapielinie</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p>Relevante eingeschlossene Vergleiche:</p>

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

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

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

Methodological quality of studies: moderate (Jadad:2)

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

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

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

- Phase III-Studie
- Patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib, $N = 221$
- Results: pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone
 - combined therapy significantly prolonged PFS (HR 0,73 [95%CI 0,54; 0,99]), significantly more patients achieved PR, significantly less patients experienced PD.
 - No other significant differences were demonstrated (OS, TTR, and

	<ul style="list-style-type: none"> DR) <ul style="list-style-type: none"> ○ AE Grad 3-4: kein stat. sign. Unterschied ○ Risk of SAE was significantly smaller ($P < 0.05$) in the monotherapy group than in combined therapy group <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • bortezomib and PLD compared to bortezomib monotherapy seems to be the most effective in terms of significantly prolonged TTP, PFS, DR, and even OS • In general, combined therapy is superior to monotherapy only in some end points and it is less tolerated in patients with relapsed/refractory MM. <p>5. Hinweise zum Review</p> <ul style="list-style-type: none"> • The manuscript was self-financed by the authors.
<p>Kouroukis TC et al., 2014 [12].</p> <p>Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The systematic review addresses these questions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with MM, what is the efficacy of bortezomib alone or in combination, as measured by survival, quality of life (QOL), disease control [for example, time to progression (TTP)], response duration, or response rate? • What is the toxicity associated with the use of bortezomib? • Which patients are more or less likely to benefit from treatment with bortezomib? <p>Methodik</p> <p>Population: adult patients with mm and evaluating bortezomib as a single agent or in combination with other regimens</p> <p>Intervention: bortezomib as a single agent or in combination with other regimens</p> <p>Komperator: any agent, any combination of agents, or placebo</p> <p>Endpunkt: efficacy as measured by survival, quality of life (qol), disease control [for example, time to progression (ttp)], response duration, or response rate</p> <p>Recherche: to August 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs, 1 Network meta analysis, 6 Systematic Reviews; davon 2 Primärstudien relevant</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: For the evaluation of the quality of included rcts, discrete parameters such as reporting of the sample-size calculation for the study, the randomization method, allocation concealment, blinding, intention-to-treat analysis, final analysis, early termination, losses to follow-up, and ethics approval were considered.</p> <p>Ergebnisse</p> <p>7 RCTs beschäftigen sich mit refraktärem oder rezidiviertem MM, davon 2 RCT mit relevanten Interventionen:</p> <p><i>Bortezomib vs. bortezomib plus PLD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 open label RCT in patients with MM who progressed after response to <u>≥1 line of therapy or refractory to initial therapy</u>, N=646 ; (Orlowski RZ et al. J Clin

	<p>Oncol 2007;25(25):3892-3901.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Results: →siehe auch SR von Lopuch 2015 <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS: sign. improved in combined therapy group compared with monotherapy group; HR=1,69, P = 0.0003 ○ TTP: significantly prolonged in combination group (HR=1,82,P=0.000004). ○ OS: 65% vs. 76%, p = 0.03 zugunsten der Kombitherapie ○ Response Rate: no difference ○ AE gesamt kein stat. sign. Unterschied ○ increased incidence of neutropenia, diarrhea, and nausea in a bortezomib–pld group than in a bortezomib-alone group (7% vs. 4%, p = 0.034, and 2% vs. <1%, p = 0.0241, respectively). <p><i>Bortezomib (n=333) vs. Hochdosis-Dexamethason (n=336)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 RCT in patients with relapsed MM <u>with 1-3 prior therapies</u> (=APEX): Richardson PG et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352(24):2487-2498. • <u>> 60% der Studienpopulation mit mehr als 1 Vortherapie</u> • Results <ul style="list-style-type: none"> ○ Time to progression: HR=0.55; P<0.001 zugunsten von Bortezomib ○ OS after one year: bortezomib had a higher rate of overall survival (80%) than those who received dexamethasone (66%, P=0.003): HR=0.57; P=0.001 zugunsten von Bortezomib ○ higher incidence of hematologic events and peripheral neuropathy ○ significantly higher incidence of diarrhea and nausea (7% vs. 2% and 2% vs. 0% respectively, p < 0.01), in patients who received bortezomib than in those who received dexamethasone
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • In relapsed and refractory mm, bortezomib monotherapy and combination therapy with pld are both effective approaches. However, compared with bortezomib alone, the combination with pld improves ttp, pfs, and os significantly • In patients with relapsed or refractory mm, the combination of pld plus bortezomib is a more effective treatment option than is bortezomib alone. • For individuals who cannot access or tolerate this therapy, treatment with bortezomib alone is recommended. Consideration should be given to the use of antiviral prophylaxis against herpes zoster (shingles), because that condition is now recognized to occur more frequently during bortezomib therapy

Leitlinien

<p>NICE, 2016 [14]. Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline</p>	<p>Fragestellung: Diagnostik und Management von MM</p>
	<p>Methodik: Grundlage der Leitlinie: The development of this guideline was based upon methods outlined in the</p>

<p>35. Full guideline February 2016</p>	<p>‘NICE guidelines manual’ (NICE 2012). A team of health professionals, lay representatives and technical experts known as the Guideline Committee (GC) with support from the NCC-C staff, undertook the development of this clinical guideline. Following basic steps were taken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • using the remit, define the scope which sets the inclusion/exclusion criteria of the guideline • forming the GC • developing clinical questions (PICO-format) • identifying the health economic priorities • developing the review protocols explaining how the review was to be carried out, developing a plan of how to review the evidence and limiting the introduction of bias • systematically searching for the evidence: <ul style="list-style-type: none"> ○ key words and terms were agreed within GC; use of search filters, no language restriction ○ Databases: The Cochrane Library, Medline and Premedline, Excerpta Medica (Embase), Web of Science, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO, Amed • critically appraising the evidence: <ul style="list-style-type: none"> ○ title and abstract screening by one researcher, ○ extracting information in evidence tables: GRADE for interventional questions, ○ Quality elements of GRADE: limitations, inconsistency, indirectness, imprecision, publication bias • incorporating health economic evidence • distilling + synthesising the evidence; writing recommendations • agreeing the recommendations: For each clinical question the GC were presented with a summary of the clinical evidence, and, where appropriate, economic evidence, derived from the studies reviewed and appraised. The GC derived their guideline recommendations from this information. Recommendations are based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. • structuring and writing the guideline • consultation and validation <p>Suchzeitraum: re-run 6–8 weeks before the guideline was submitted to, literature published before 8th June 2015 considered</p> <p>LoE und GoR: 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ‘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.
	<p>Ergebnisse: 11 Managing relapsed myeloma</p>

	<p>11.1 first relapse</p> <p>Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are <u>at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation</u>, under the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) [...] <p>Evidence: see TA 129 Bortezomib, NICE 2007 [16] based on APEX trial: <i>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.</i></p> <p>11.2 second autologous stem cell transplant (keine relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet)</p> <p>11.3 Subsequent therapy</p> <p>Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in <u>people who have received two or more prior therapies</u></p> <p>Evidence: see TA 171 Lenalidomid, NICE 2009 [17] <i>Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357(21):2123-2132.</i></p> <p><i>Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357(21):2133-2142.</i></p> <p>Pomalidomide, in combination with dexamethasone, <u>is not recommended</u> within its marketing authorisation for treating relapsed and refractory multiple myeloma in <u>adults who have had at least 2 previous treatments, including lenalidomide and bortezomib</u>, and whose disease has progressed on the last therapy.</p> <p>Based on NICE TA 338</p> <p><i>Hinweis: TA338 nicht mehr aktuell, wurde ersetzt durch TA427</i></p>
<p>NCCN, 2017 [15].</p> <p>Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version</p>	<p>Guideline of National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</p> <p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche (Update-Recherche) der PubMed-Datenbank</p> <p>Suchzeitraum des Updates: bis 04/2016</p> <p>LoE & GoR:</p>

03.2017	<p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> <p>Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft</p> <p><i>Hinweise zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Es fehlen Darstellungen zur Literaturrecherche, GoR und Konsensusfindung</i></p>	
	Empfehlungen	

MYELOMA THERAPY^{1-4, 11}

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

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

¹Selected, but not inclusive of all regimens.
²Recommend herpes zoster prophylaxis for patients treated with proteasome inhibitors.
³Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration for patients with pre-existing or high-risk peripheral neuropathy.
⁴Full-dose aspirin recommended with immunomodulator-based therapy. Therapeutic anticoagulation recommended for those at high risk for thrombosis.
⁶Triple regimens should be used as the standard therapy for patients with multiple myeloma; however, elderly or frail patients may be treated with doublet regimens.
¹¹Consideration for appropriate regimen is based on the context of clinical relapse.
¹⁰Can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.
¹²Clinical trials with these regimens primarily included patients who were lenalidomide-naïve or with lenalidomide-sensitive multiple myeloma.
¹³Indicated for the treatment of patients who have received at least three prior therapies, including a

proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double refractory to a PI and immunomodulatory agent.
¹⁴May interfere with serological testing and cause false-positive indirect Coombs test.
¹⁵Indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients who have received one to three prior therapies.
¹⁶Indicated for the treatment of patients who have received at least one prior therapy.
¹⁷Consider single-agent lenalidomide or pomalidomide for steroid-intolerant individuals.
¹⁸Indicated for the treatment of patients who have received at least two prior therapies including an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor and who have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy.
¹⁹Generally reserved for the treatment of aggressive multiple myeloma.
²⁰Indicated for the treatment of patients who have received at least two prior regimens, including bortezomib and an immunomodulatory agent.

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

MYFI -D

<p>Kouroukis CT et al., 2013 [11]</p> <p>Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma</p> <p>Siehe auch Kouroukis CT et al., 2014 [10]</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The purpose of this guideline is to provide recommendations for the use of bortezomib alone or in combination with other agents in patients with multiple myeloma, or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia.</p> <p>Fragen:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. In patients with multiple myeloma (MM), or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia (WM), what is the efficacy of bortezomib alone or in combination as measured by survival, quality of life, disease control (e.g., time-to-progression (TTP)), response duration, or response rate? II. What is the toxicity associated with the use of bortezomib? <p>Which patients are more or less likely to benefit from treatment with bortezomib?</p>
	<p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: Update-Recherche (2004 through August 2012)</p> <p>LoE & GoR: keine allgemeinen Kategorien</p> <p>Qualität der Studien: quality of included RCTs, following parameters were considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reporting of the sample-size calculation for the study, • randomization method, • allocation concealment, • blinding, • intention-to-treat (ITT) analysis, final analysis, • early termination, • losses to follow-up, and • ethical approval. <p>Tabellen zur Qualitätsbewertung in der Langversion der LL einsehbar.</p> <p>Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft</p> <p><i>Hinweis zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Es fehlen Angaben/Kriterien zum GoR und Konsensusfindung.</i></p>
	<p>Ergebnisse</p> <p><u>Efficacy of bortezomib</u></p> <p>Relapsed or refractory patients:</p> <p>The combination of <u>bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin (PLD)</u> is a recommended treatment option for patients with MM that has relapsed or is refractory to previous treatment who are candidates for further chemotherapy; who have no clinically significant cardiac disease; who have received less than 240 mg/m², or the equivalent cumulative dose of</p>

doxorubicin; who have a left ventricular ejection fraction in the normal range; and who would be expected to tolerate the myelosuppression of combination therapy.

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

Key Evidence

One RCT compared bortezomib plus PLD (n=324) to bortezomib alone (n=322) in patients with relapsed or refractory MM (23) and reported that overall survival at 15 months was superior for the combination compared to bortezomib monotherapy (76% vs. 65%; p=0.03). The median time-to-progression was also significantly higher in the PLD plus bortezomib arm (9.3 months vs. 6.5 months, respectively; HR, 1.82; 95% confidence interval [CI], 1.41 to 2.35; p=0.00004). The Hematology Disease Site Group (DSG) opinion is that the treatment can be discontinued two to four cycles after the achievement of CR

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

Relapsed or refractory Patients not suitable for Bortezomib + PLD:

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

The recommended dose and schedule of bortezomib is 1.3 mg/m², given as a rapid intravenous bolus over three to five seconds on days 1, 4, 8, and 11 for eight three-week cycles, and then on days 1, 8, 15, and 22 for three five-week maintenance cycles.

Key Evidence

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

Ref. 21 und 22:

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

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

Toxicity:

Key evidence:

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

References:

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

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

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

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

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

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

Treatment with bortezomib combinations (i.e. bortezomib with melphalan and prednisone for newly diagnosed patients or either bortezomib and dexamethasone or bortezomib and PLD for those with relapsed or refractory disease) is recommended for all patient subgroups (i.e. patients who are older, patients with impaired renal function, patients with a high risk cytogenetic profile, patients exposed to multiple previous lines of therapy and ASCT and patients with an elevated level of b2-microglobulin).

Key evidence:

In refractory multiple myeloma patients, bortezomib and dexamethasone has been shown to be superior to dexamethasone alone in patients 65 years or older (response rate $P = 0.0004$; TTP $P = 0.002$) and patients with International Staging System stage II and III disease (response rate $P < 0.0004$; TTP $P = 0.0002$) and patients refractory to the most recent therapy or patients who have previously received greater than one previous line of therapy (response rate $P < 0.0001$ and TTP $P < 0.0001$ for both subgroups) [31], as well as in patients with renal impairment [32]. Bortezomib plus PLD

	<p><u>was also more efficacious than bortezomib alone in most subgroups analysed [23,33]. An advantage of bortezomib and PLD compared with bortezomib alone was observed in patients with cytogenetic abnormalities, except for deletion 13q [23].</u></p> <p>References:</p> <p>[23] Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. <i>J Clin Oncol</i> 2007;25:3892e3901.</p> <p>[31] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. <i>Br J Haematol</i> 2007;137:429e435.</p> <p>[32] San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. <i>Leukemia</i> 2008;22:842e849.</p> <p>[33] Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. <i>Cancer</i> 2008;112:1529e1537.</p> <hr/> <p>Hinweise zur LL</p> <p>The working group members for this topic and the Chair of the Hematology DSG disclosed potential conflicts of interest relating to the topic of this evidence-based series</p>
<p>Barosi G et al., 2012 [1]</p> <p>SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma</p>	<p>Fragestellung</p> <p>In this project, we produced drug-specific recommendations targeting the use of new agents for multiple myeloma (MM).</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Literaturrecherche innerhalb eines strukturierten Konsensusprozess (conceptual framework elements of the NIH Consensus Development Program)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bildung eines Advisory Council (AC) • Systematischer Literaturreview • Grading the evidence (GRADE) • Evidence tables, with short comments on all the predefined dimensions of quality (i.e., study design, quality, consistency, and directness); quantitative summaries of effect for each outcome • The panel members received the material by mail, and they were asked to individually drafting recommendation by agreeing on benefit/risk ratio profile for each intervention. • Using a modified Delphi process [8], the list of produced statements was circulated electronically to all participants through two iterations. Participants voted on which statements they felt warranted discussion at the meeting, and provided comments on the wording of the statements which were progressively finalized. • Final adjudication of the recommendation(s) was made through three face-to-face meetings • The nominal group technique was used to solve any residual

	<p>disagreement on the selected items.</p> <ul style="list-style-type: none"> Recommendations were both classified into four mutually exclusive categories — do it, probably do it, probably don't do it, don't do it — according to GRADE suggestions, and were provided in more detailed form with suggestions and comments derived from consensus of the panel. <p>Recherche: English-language publications edited after 2005 until 15.12.2011</p> <p>Datenbanken: PubMed, the Cochrane Register of Systematic Reviews, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and ISI Web of Knowledge, EMBASE, Conference proceedings</p> <p>LoE/GoR: GRADE</p>
	<p>Ergebnisse</p> <p>Is the use of new agents recommended in patients refractory to or relapsing after first line therapy?</p> <p><u>Recommendation:</u></p> <p>The Panel claimed that from the evidence so far obtained, <u>both bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin and lenalidomide dexamethasone combination should be recommended</u> in patients with refractory or relapsing MM. The decision on what is the best treatment in refractory or relapsed patients according their previous therapy and time from end of therapy to progression cannot be taken on the basis of the available evidence. The Panel consensually recommended that <u>patients who have a late relapse (relapsing after 12 months from the end of therapy) after a bortezomib-containing regimen should be re-challenged with bortezomib. Early relapsing or refractory to bortezomib should receive lenalidomide with dexamethasone.</u></p> <p>Fazit: Use it, weak positive for bortezomib/ pegylated liposomal doxorubicin combination and lenalidomide/dex combination</p> <p><u>Evidence:</u> <u>Thalidomide single agent:</u> no RCT available</p> <p><u>Bortezomib single agent:</u> APEX-trial: The quality of evidence was judged weak for the low generalizability and weak directness of the results. The panel judged the benefit of single agent bortezomib overcome the risk (weak positive).</p> <p><u>References:</u> 52. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al (2005) Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 352:2487–2498</p> 53. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M et al (2007) Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. <i>Blood</i> 110:3557–3560 <p><u>Bortezomib–pegylated liposomal doxorubicin (PLD) combination therapy</u> Orlovsky et al. randomized MM patients with progressive disease after response to one or more lines of therapy or refractory to initial treatment to bortezomib and PLD or bortezomib monotherapy (DOXIL-MMY-3001): The</p>

	<p>panel judged the benefit of bortezomib/PLD combination therapy overcome the risks. The strength of the evidence was judged weak for poor generalizability of the results.</p> <p><i>Referenz: 55. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al (2007) Randomized phase III study of pegylated liposomal Doxorubicin plus Bortezomib compared with Bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 28:3892–3901</i></p> <p><u>Lenalidomide–dexamethasone (len/dex) combination:</u> comparison with with high-dose dexamethasone in two RCTs of identical design but different locations. The quality of evidence was judged high.</p> <p>References:</p> <p>57. Weber D, Chen C, Niesvizky R et al (2007) Lenalidomide plus Dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 357:2133–2142</p> <p>58. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 357:2123–2132</p> <p>59. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A et al (2009) Long-term followup on overall survival from theMM-009 andMM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia 23:2147–2152</p>
<p>Chen C et al., 2012 [3].</p> <p>Lenalidomide in Multiple Myeloma: Guideline Recommendations</p> <p>Report Date: May 30, 2012</p> <p>Siehe auch Chen C et al., 2013 [2]</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The purpose of this guideline is to provide recommendations for the use of lenalidomide alone or in combination with other agents in patients with previously untreated or relapsed/refractory multiple myeloma.</p> <p>Fragen:</p> <p>a) Does lenalidomide (alone or in combination with other therapies) improve outcomes in patients with relapsed or refractory (relapsed/refractory) multiple myeloma compared with non-lenalidomide–containing treatments?</p> <p>b) Which multiple myeloma patients, both in the previously untreated and relapsed or refractory groups, are more or less likely to benefit from treatment with lenalidomide?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syst. Literaturrecherche in medline, embase, and the Cochrane Library, meeting proceedings and relevant websites • Suchzeitraum: Januar 2000 bis Feb.2012 • Study selection criteria defined • Selelction of studies; screened independently by the methodologist and by two clinician members of the Working Group • Hematology dsg developed draft recommendations based both on consensus and on evidence from the systematic review • Internal and External Review <p>LoE & GoR: keine allgemeinen Kategorien; Bewertung und Empfehlungen werden narrativ vorgenommen</p>

	<p>Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise:</i></p> <p>Status der Leitlinie = „im Review“ → This document will be reviewed in 3 years time to determine if it is still relevant to current practice and to ensure that the recommendations are based on the best-available evidence.</p> <p>Four guideline authors declared they had no conflicts. CC declared receiving trial support from Celgene, and MC declared being a site investigator on a lenalidomide clinical trial (MM-020) sponsored by Celgene. Among the members of the Hematology DSG, RM declared that he received research funding from Celgene; AS declared that he was a principal investigator (PI) in a lenalidomide trial funded by Celgene; DR declared he received funding and was a PI in trials sponsored by Celgene, BMS, Janssen, Johnson & Johnson, Otsuka, Novartis, and Merk; the other members of the Hematology DSG declared that they had no conflicts of interest.</p> <p>The internal reviewer and the three RAP members declared that they had no conflicts of interest. Of the four targeted peer reviewers, one declared having received honoraria that exceeded CAD\$5,000 in one year to act as a consultant for Celgene, Roche, and Janssen Ortho and also declared being the PI in a phase 3 lenalidomide trial.</p> <p><i>Hinweis zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Es fehlen es fehlen Angaben/Kriterien zum LoE und Konsensusfindung.</i></p>
	<p>Ergebnisse</p> <p><u>Relapsed or refractory multiple myeloma.</u></p> <p>Recommendations</p> <p><u>Single-Agent Lenalidomide:</u> Lenalidomide alone <u>cannot be recommended</u> for standard use in the relapsed or refractory setting.</p> <p><u>Lenalidomide and Dexamethasone:</u> The combination of lenalidomide and dexamethasone <u>is recommended</u> for myeloma patients who have received at least 1 prior line of therapy.</p> <p>The recommended dosing is lenalidomide 25 mg daily on days 1–21, plus dexamethasone (either low-dose 40 mg daily on days 1,8,15, and 22, or high-dose 40 mg daily on days 1–4, 9–12, and 17–20) in a 28-day cycle.</p> <p><u>Other Lenalidomide Combinations:</u> No other combinations can be recommended.</p> <p><i>Key Evidence:</i></p> <p>Two seminal studies (1,2): ttp for lenalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone plus placebo.</p> <p>Meta-analysis of those two studies: compared with a non-lenalidomide regimen, lenalidomide improved ttp [hazard ratio (hr): 0.35; 95% confidence interval (ci): 0.29 to 0.42; p < 0.00001], os (hr: 0.54; 95% ci: 0.36 to 0.80; p < 0.002), and overall response (hr: 0.50; 95% ci: 0.44 to 0.58; p < 0.00001). low-dose weekly dexamethasone with lenalidomide appears less toxic [than high dose] when used in the first line (10). From a safety perspective, the Hematology dsg considers low-dose dexamethasone a reasonable option for the relapsed or refractory setting.</p>

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

References:

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

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

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

Subgroups most likely to benefit from treatment with lenalidomide

Recommendation:

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

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

Key Evidence:

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

References:

1. Weber DM et al. on behalf of the Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple

	<p><i>myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357:2133–42.</i></p> <p><i>2. Dimopoulos M et al. on behalf of the Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357:2123–32.</i></p> <p><i>10. Rajkumar SV et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus lowdose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11:29–37.</i></p> <p><i>18. Dimopoulos M et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. Cancer 2010;116:3807–14.</i></p> <p><i>34. Lonial S et al. Effect of len/ dex in mm in different age groups [abstract]. Hematologica 2007;92(suppl 2);171.</i></p> <p><i>35. Chanan–Khan A et al. Lenalidomide (l) in combination with dexamethasone (d) improves survival and time to progression in elderly patients (pts) with relapsed or refractory (rel/ref) multiple myeloma (mm) [abstract 3553]. Blood 2006;108:1014</i></p> <p><i>39. Stadtmauer EA et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. Eur J Haematol 2009;82:426–32.</i></p>
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE, 2007 [16].</p> <p>Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma</p> <p>NICE technology appraisal guidance; Band 129</p>	<p>Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation, under the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) and • the manufacturer rebates the full cost of bortezomib for people who, after a maximum of four cycles of treatment, have less than a partial response (as defined above). <p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer's submission approached the decision problem by comparing the clinical effectiveness of <u>bortezomib with that of high-dose dexamethasone (HDD), based on the results of the APEX (Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions) randomised controlled trial (RCT).</u> The population considered was people with multiple myeloma at first or subsequent relapse; however, the manufacturer's submission placed emphasis on patients at first relapse.</p> <p>In an interim analysis of the APEX trial (median follow-up of 8.3 months), it was found that people receiving bortezomib had a statistically significantly longer median time to disease progression compared with people receiving</p>
--	---

	<p>HDD (6.2 months compared with 3.5 months, hazard ratio 0.55, 95% confidence interval 0.44 to 0.69; $p < 0.001$). They also had a significantly improved overall survival (hazard ratio 0.57, 95% confidence interval 0.40 to 0.81; $p = 0.001$) and a significantly higher overall (complete or partial) response rate (38% compared with 18%; $p < 0.001$). Updated analyses were performed at 15.8 months and 22 months of follow-up. At 22 months follow-up, the median overall length of survival in the intention to treat population was 29.8 months in the bortezomib arm compared with 23.7 months in the HDD arm.</p> <p>Consideration of the evidence</p> <p>The Committee understood that bortezomib has a novel mechanism of action and that the APEX trial has established bortezomib as an evidence based treatment for relapsed multiple myeloma. It concluded that <u>bortezomib is considered a clinically important treatment</u> for patients with multiple myeloma at both first and subsequent relapse.</p> <p>Clinical effectiveness</p> <p>The Committee discussed the methods and results of the APEX study and considered the issues raised about the study in the ERG report. Taking all issues into account, the Committee concluded that the APEX study constitutes <u>clear evidence that bortezomib monotherapy is more clinically effective than HDD monotherapy</u> for the treatment of relapsed multiple myeloma.</p>
<p>NICE, 2009 [17].</p> <p>Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy</p> <p>NICE technology appraisal guidance; Band 171</p>	<p>Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in people who have received two or more prior therapies, with the following condition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The drug cost of lenalidomide (excluding any related costs) for people who remain on treatment for more than 26 cycles (each of 28 days; normally a period of 2 years) will be met by the manufacturer. <p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer produced an analysis of the clinical and cost effectiveness of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who had received at least one prior therapy. This included people at first and subsequent relapse and people who had progressive disease after two or more cycles of antimyeloma treatment.</p> <p>Two randomised controlled trials (RCTs), of identical design but differing in their locations (MM-009 and MM-010), compared treatment with lenalidomide plus dexamethasone (len/dex) with dexamethasone alone for patients with multiple myeloma who had received at least one prior therapy. The trials enrolled 353 and 351 patients, respectively ($n = 704$).</p> <p><u>For the pooled trials, the subgroup of patients who had received one prior therapy had a median survival of 169.1 weeks in the len/dex arm compared with 145.4 weeks in the dexamethasone arm.</u></p> <p><u>Indirect comparison: Bortezomib vs. Lenalidomid and Dexamethason:</u> An indirect comparison was undertaken to compare len/dex with bortezomib monotherapy because there were no head-to-head trials. The results of the trials for len/dex were compared with the results of the Assessment of</p>

Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) RCT. The APEX study compared bortezomib with high-dose dexamethasone. For median TTP, len/dex had a 34-week advantage over bortezomib for people who had received one prior therapy only, and there were no statistically significant differences for the secondary outcomes of complete response, partial response and progressive disease. However, this analysis is limited by the small number of data points. In addition, the common comparator (high-dose dexamethasone) was an active treatment and was not used in the same dose across the trials, and the definition of response differed between the trials.

Consideration of the evidence:

The Committee heard from clinical specialists and patient experts that lenalidomide is an important advance in the treatment of multiple myeloma and could be considered as an alternative to bortezomib (currently recommended as a treatment option in NICE technology appraisal guidance 129) at first relapse. The Committee noted the importance that patients, their carers and physicians placed on having effective options to treat multiple myeloma at presentation and at subsequent relapses. However, it understood that the optimal sequence of agents to use is as yet unclear and depends on several factors, including a person's treatment history, comorbidities and disease characteristics.

The Committee concluded that the len/dex combination improved outcomes in people with relapsed multiple myeloma when compared with dexamethasone. This included people who had received either one or two or more prior therapies, and when prior therapies included the use of thalidomide.

The Committee next discussed the relative effectiveness of len/dex compared with bortezomib. It noted that the evidence for the effectiveness of len/dex compared with bortezomib monotherapy was derived from an indirect comparison via the common comparator of high-dose dexamethasone. It considered that there was uncertainty in the results of the indirect comparison because of heterogeneity between the studies, such as differences in the regimen of dexamethasone and the definition of response. The Committee noted that there was additional uncertainty in interpreting the context of current practice, as it understood that bortezomib is usually used in combination with dexamethasone in clinical practice.

The Committee discussed the adverse effects associated with lenalidomide. It noted that from the patients' viewpoint lenalidomide is associated with a more favourable adverse effect profile than most other regimens and agents used in the management of relapsed multiple myeloma. It heard from clinical specialists and patient experts that lenalidomide might be particularly useful for people with pre-existing peripheral neuropathy, in whom the use of bortezomib at first relapse is restricted. However, the Committee noted that lenalidomide is associated with a statistically significant increased risk of venous thrombosis and embolism. It heard from clinical specialists that this risk is usually managed with prophylaxis in the form of low-dose aspirin in people with multiple myeloma. However, in people with a history of venous thromboembolism or other relevant risk factors, the use of warfarin or low-molecular-weight heparin would be considered. The Committee heard that with such prophylaxis the risk would return to baseline levels.

Hinweis Die Empfehlung von Lenalidomid + Dexamethason nach zwei

	<p>vorangegangenen Therapien fußt teils auf ökonomischen Aspekten. Hier ist vorrangig die Evidenz für die Anwendung von Lenalidomid + Dexamethason nach einer vorangegangenen Therapie dargestellt.</p>
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 20.06.2017

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 20.06.2017

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]

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

Literatur:

1. **Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, et al.** SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2012;91(6):875-888.
2. **Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M.** Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline. *Curr Oncol* 2013;20(2):e136-149.
3. **Chen C, Baldassarre FG, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M.** Lenalidomide in Multiple Myeloma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2012. [Zugriff: 20.06.2017]. (Program in Evidence-based Care, Evidence-Based Series; Band 6-5 Version 2). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=137819>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixazomib vom 6. Juli 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.07.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/275/>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/77/>.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab vom 01. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2774/>.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Panobinostat vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/193/>.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 15. Februar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3220/>.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 15. Februar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3222/>.

10. **Kouroukis CT, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC.** Bortezomib in multiple myeloma: a practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26(2):110-119.
11. **Kouroukis CT, Cheung M, Reece D, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K.** Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2012. [Zugriff: 20.06.2017]. (Program in Evidence-Based Care, Evidence-Based Series; Band 6-18 Version 2 in review). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34323>.
12. **Kouroukis TC, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC.** Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations. *Curr Oncol* 2014;21(4):e573-603.
13. **Lopuch S, Kawalec P, Wisniewska N.** Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Hematology* 2015;20(1):1-10.
14. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE Guideline; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.
15. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 03.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma; last update 12.2012 [online]. London (GBR): NICE; 2007. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 129). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta129/resources/bortezomib-mono-therapy-for-relapsed-multiple-myeloma-82598141743045>.
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy; last update 04/2014 [online]. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 171). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta171/resources/lenalidomide-for-the-treatment-of-multiple-myeloma-in-people-who-have-received-at-least-one-prior-therapy-82598430636997>.
18. **Qiao SK, Guo XN, Ren JH, Ren HY.** Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(9):1215-1222.
19. **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.
20. **Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA.** Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;67:21-37.

21. **Yang B, Yu RL, Chi XH, Lu XC.** Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(5):e64354.