

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Daratumumab (Darzalex<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.08.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	41

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens .....	22
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse des historischen Vergleichs mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens.....	28
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	34
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	37
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Wirkmechanismen von Daratumumab .....	9

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity)
ADCP	Antikörper-abhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis)
ADPR	Adenosindiphosphat-Ribose (Adenosine Diphosphate Ribose)
AMP	Adenosinmonophosphat (Adenosine Monophosphate)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B <sub>reg</sub> -Zelle	regulative B-Zelle (regulatory B cell)
bzw.	beziehungsweise
cADPR	zyklische Adenosindiphosphat-Ribose (cyclic Adenosine Diphosphate Ribose)
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplementvermittelte Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
CR	komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels
DRd	Kombinationstherapie aus Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason
DVd	Kombinationstherapie aus Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDAC	Histon-Deacetylase
HR	Hazard Ratio
IgG1κ	Immunglobulin G1 kappa
IMiD	Immunmodulator
kg	Kilogramm
MDSC	myeloide Suppressorzelle (Myeloid-Derived Suppressor Cell)
mg	Milligramm

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MM	Multiplres Myelom
MRD	minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
NAADP	Nicotinsäureadenindinukleotidphosphat
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PI	Proteasominhibitor
PR	partiellres Ansprechen (Partial Response)
Rd	Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason
SLAMF7	Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7
s. o.	siehe oben
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T <sub>reg</sub> -Zelle	regulative T-Zelle (regulatory T cell)
UE	unerwünschtes Ereignis
Vd	Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason
VGPR	sehr gutes partiellres Ansprechen (Very Good Partial Response)

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag GmbH
<b>Anschrift:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Ina Rudolph
<b>Position:</b>	Director Health Economics, Market Access and Reimbursement
<b>Adresse:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
<b>Telefon:</b>	02137 – 955 7180
<b>Fax:</b>	02137 – 955 931
<b>E-Mail:</b>	Janssen_HEMAR@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag GmbH
<b>Anschrift:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

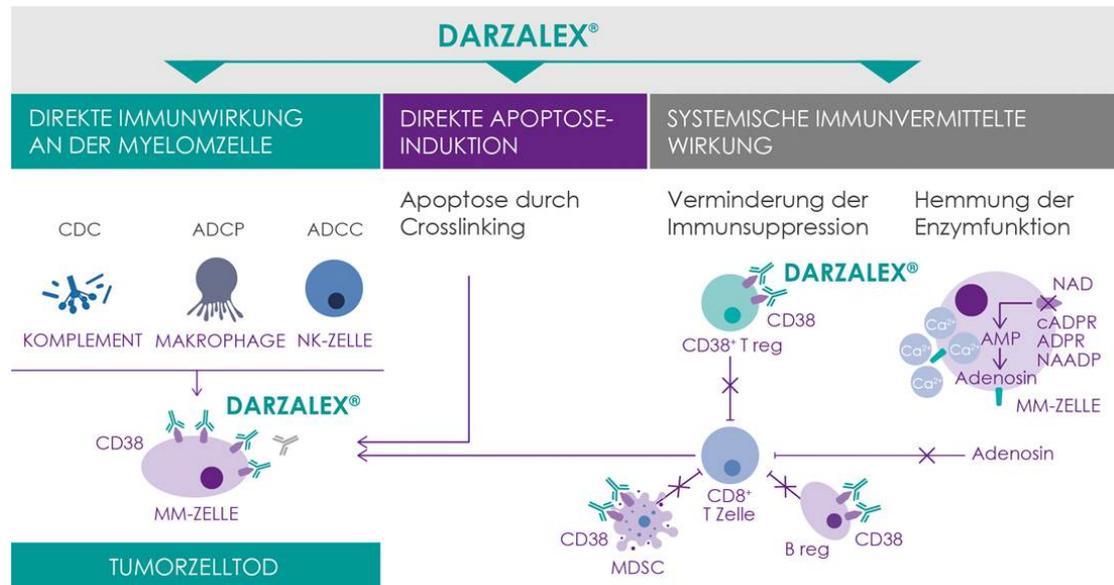
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Daratumumab
<b>Handelsname:</b>	Darzalex <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	L01XC24

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper des Typs IgG1 $\kappa$ , welcher spezifisch gegen das transmembrane Oberflächenprotein CD38 gerichtet ist. Entartete Plasmazellen (Myelomzellen) exprimieren in sehr hoher Dichte und einheitlich auf der gesamten Zelloberfläche CD38, unabhängig von stattgefundenen Vortherapien, vom Stadium und dem genetischen Risiko der Erkrankung. Daratumumab löst die direkte Immunwirkung an der Myelomzelle durch die komplementvermittelte Zytotoxizität, die antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose sowie die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität aus. Daratumumab führt so durch Aktivierung des Komplementsystems sowie Stimulierung von Immunzellen, Makrophagen und natürlichen Killer (NK)-T-Zellen zum Abbau der Myelomzellen. Durch Quervernetzung leitet Daratumumab darüber hinaus die Apoptose ein. Zudem führt Daratumumab auch zu einer Depletion von CD38<sup>+</sup>-immunsupprimierenden Zellen, was zu einem Anstieg von T-Helferzellen, von zytotoxischen T-Zellen und der T-Zellfunktion führt. Ein Anstieg der T-Zellen und eine Verbesserung der T-Zell Funktion kann zu einer verbesserten Abwehr gegenüber bestimmten Infektionen führen und Nachfolgetherapien, die auf T-Zellen angewiesen sind (IMiDs), können eine bessere Wirksamkeit entfalten. Bei anderen monoklonalen Antikörpern konnte diese Vielfalt an direkten Wirkmechanismen nicht nachgewiesen werden (Abbildung 1-1).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier



ADCC: Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity; ADPC: Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis; ADPR: Adenosine Diphosphate Ribose; AMP: Adenosine Monophosphate; B<sub>reg</sub>: regulatory B cell; cADPR: cyclic Adenosine Diphosphate Ribose; CD: Cluster of Differentiation; CDC: Complement-Dependent Cytotoxicity; MDSC: Myeloid-Derived Suppressor Cell; MM: Multiples Myelom; NAADP: Nicotinsäureadeninindinukleotidphosphat; NAD: Nicotinamidadeninindinukleotid; NK-Zelle: natürliche Killer-Zelle, T<sub>reg</sub>: regulatory T cell

Abbildung 1-1: Wirkmechanismen von Daratumumab

Daratumumab unterscheidet sich in seinen Wirkmechanismen wesentlich von anderen zugelassenen Substanzklassen. Proteasominhibitoren (PI, wie Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib) unterdrücken die in Myelomzellen erhöhte Proteasomaktivität. Immunmodulatoren (IMiD, wie Lenalidomid, Pomalidomid) haben einen anti-neoplastischen, anti-angiogenen, Erythropoese-stimulierenden und immunmodulierenden Wirkmechanismus. Der Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor Panobinostat reguliert die Expression von Faktoren, die bei der Tumorentwicklung und -progression eine entscheidende Rolle spielen. Elotuzumab richtet sich als humanisierter Antikörper gegen das Oberflächenprotein Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (SLAMF7), das auf NK-Zellen, Plasma- und Myelomzellen und in geringerer Dichte auf einigen anderen Zellen des Immunsystems exprimiert wird.

Daratumumab ist das einzige der neu zugelassenen Arzneimittel, welches in Kombination mit den beiden bestehenden Standardtherapien aus Bortezomib und Dexamethason sowie Lenalidomid und Dexamethason die überlegene Wirksamkeit jeweils in einer randomisierten kontrollierten Studie für Patienten ab dem ersten Rezidiv bewiesen hat und in diesen Kombinationen zugelassen wurde.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine überzeugende Wirksamkeit konnte auch als Monotherapie in Studien an stark vorbehandelten Patienten gezeigt werden. Die hohe Wirksamkeit in der Monotherapie bei Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf war der Grund für die beschleunigte Zulassung auf Grundlage einarmiger Studien. In der SIRIUS-Studie waren Patienten mit im Median fünf Vortherapien nicht nur auf die Standardtherapien weitgehend refraktär, sondern 95% der Patienten waren bereits doppelt-refraktär auf jegliche Vertreter der IMiD und PI, inklusive Pomalidomid und Carfilzomib. Daher stellen Kombinationstherapien für diese Patienten praktisch keine Therapiealternative dar. Aufgrund der hohen Wirksamkeit bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit hat daher nur Daratumumab bisher als Monotherapie die Zulassung in diesem Patientenkollektiv erhalten.

Die Spezifität von CD38 als Zielstruktur für Myelomzellen und die selektive Bindung des Antikörpers Daratumumab an dieser Struktur bieten die Grundlage für eine sehr gute Verträglichkeit bei zugleich weitgehender Schonung der gesunden Blutbildung. Das ermöglicht den Einsatz von Daratumumab sowohl bei Patienten im ersten Rezidiv als auch bei stark vorbehandelten Patienten nach mehreren Vortherapien mit bestehenden krankheits- oder therapieassoziierten Morbiditäten und Resistenzen gegen andere bereits eingesetzte Wirkmechanismen.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017	A
Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	20.05.2016	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	— Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin  <i>oder</i>  — Bortezomib in Kombination mit Dexamethason  <i>oder</i>  — Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  <i>oder</i>  — Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
B	Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	— Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27.07.2017 wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie folgendes festgelegt:

**Anwendungsgebiet A**

- 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

Die Janssen-Cilag GmbH folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie und vergleicht in der Studie POLLUX die Dreifachkombination Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) gegen Lenalidomid und Dexamethason (Rd) und in der Studie CASTOR die Dreifachkombination Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) gegen Bortezomib und Dexamethason (Vd).

**Anwendungsgebiet B**

— eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Die Janssen-Cilag GmbH folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt einen historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte. Die IMF-Kohorte stellt zum jetzigen Zeitpunkt die bestverfügbare Evidenz dar, in der die Therapien patienten-individuell eingesetzt wurden.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### **Anwendungsgebiet A**

Die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab erfolgt auf den Zulassungsstudien POLLUX (Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vs. Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason) und CASTOR (Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vs. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason).

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben***

Daratumumab zeigt in beiden Zulassungsstudien einen signifikanten Überlebensvorteil. Eine Behandlung mit Daratumumab resultiert in beiden Studien in einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 37% (POLLUX: Hazard Ratio (HR)=0,63, 95%-KI: [0,42; 0,95], p=0,027; CASTOR: HR=0,63, 95%-KI: [0,42; 0,96], p=0,029). Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 17,3 Monaten (POLLUX) bzw. 13,0 Monaten (CASTOR) ist das mediane Gesamtüberleben in allen Studienarmen noch nicht erreicht.

### **Morbidität**

#### ***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Es zeigt sich konsistent ein signifikanter Vorteil zugunsten der Daratumumab-Kombinationen. Im Vergleich der Studienarme beträgt die Risikoreduktion einen Progress zu erleiden oder zu versterben in beiden Studien über 60% (POLLUX: HR=0,37, 95%-KI: [0,28; 0,50], p<0,0001; CASTOR: HR=0,33, 95%-KI: [0,26; 0,43], p<0,0001). Das mediane PFS wird in beiden Studien jeweils in der Daratumumab-Kombination noch nicht erreicht. Im Vergleichsarm der POLLUX-Studie beträgt das mediane PFS für Rd 17,5 Monate, bei der CASTOR-Studie sind es 7,1 Monate für den Vd Vergleichsarm.

### ***Ansprechen***

*Ansprechraten (≥partielles Ansprechen (PR)/≥sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)/≥komplettes Ansprechen (CR))*: In beiden Studien zeigt sich im Vergleich der jeweiligen Daratumumab-Kombination gegenüber dem Vergleichsarm für die Ansprechraten ≥PR, ≥VGPR und ≥CR ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Daratumumab-Kombination.

POLLUX: ≥CR: DRd 43,1% vs. Rd 19,2%; OR=3,17, 95%-KI: [2,16; 4,66], p<0,0001  
≥VGPR: DRd 75,8% vs. Rd 44,2%; OR=3,90, 95%-KI: [2,72; 5,59], p<0,0001  
≥PR: DRd 92,9% vs. Rd 76,4%; OR=4,62, 95%-KI: [2,62; 8,15], p<0,0001

CASTOR: ≥CR: DVd 19,2% vs. Vd 9,0%; OR=2,53, 95%-KI: [1,42; 4,51], p=0,0017  
≥VGPR: DVd 59,2% vs. Vd 29,1%; OR=3,99, 95%-KI: [2,64; 6,02], p<0,0001  
≥PR: DVd 82,9% vs. Vd 63,2%; OR=3,13, 95%-KI: [1,97; 4,97], p<0,0001

*Dauer des Ansprechens*: Dieser Unterschied zugunsten der Daratumumab-Kombination ist jeweils statistisch hoch signifikant (POLLUX: HR=0,42, 95%-KI: [0,27; 0,64], p<0,0001; CASTOR: HR=0,28, 95%-KI: [0,17; 0,45], p<0,0001). Die mediane Dauer des Ansprechens wird in den jeweiligen Daratumumab-Armen DRd und DVd nicht erreicht und beträgt in den Vergleichsarmen für Rd 17,4 Monate (POLLUX) bzw. für Vd 7,9 Monate (CASTOR).

### ***MRD-Negativität***

Daratumumab zeigt in beiden Zulassungsstudien einen signifikanten Vorteil bezüglich des Anteils der Patienten, die MRD-Negativität (minimale Resterkrankung; Tumorlast unter der Nachweisgrenze) erreicht haben (POLLUX: DRd 29% vs. 8% Rd, OR=4,88, 95%-KI: [2,94; 8,08], p<0,0001; CASTOR: DVd 14% vs. Vd 3%, OR=5,56, 95%-KI: [2,37; 13,04], p<0,0001).

### ***Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie***

Insgesamt zeigt sich eine signifikante Überlegenheit der Kombinationen DRd und DVd gegenüber den Kombinationen Rd und Vd. Das Risiko mit einer nachfolgenden Therapie beginnen zu müssen oder an einer Krankheitsprogression zu versterben, ist um 63% (POLLUX) und 70% (CASTOR) reduziert (POLLUX: HR=0,38, 95% KI: [0,26; 0,55], p<0,0001; CASTOR: HR=0,30, 95% KI: [0,20; 0,45], p<0,0001). Beim Vergleich der Zeit, bei der 25% der Patienten in den jeweiligen Armen eine nachfolgende Myelom-Therapie erhalten haben, zeigt sich ein Vorteil von 9,0 Monaten (POLLUX) und 5,2 Monaten (CASTOR) für Daratumumab (25%-Quantil: POLLUX: DRd 19,4 Monate vs. Rd 10,4 Monate; CASTOR: DVd 11,2 Monate vs. Vd 6,0 Monate).

### ***EQ-5D VAS/ EORTC QLQ-C30 Symptomskalen***

Weder in der EQ-5D VAS noch in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist ein signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *EORTC-QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Funktionsskalen*

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigt sich in der POLLUX-Studie ein Unterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Soziale Funktion*. Der Unterschied in der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung ist statistisch signifikant zum Vorteil des DRd-Arms (DRd 56% vs. 62% Rd, HR=0,80, 95%-KI: [0,64; 0,995], p=0,0451). Für alle weiteren Subskalen sind keine signifikanten Unterschiede bei der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen der POLLUX- und CASTOR-Studie zu beobachten.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) nach Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE) Grad $\geq 3$*

In der POLLUX- und CASTOR-Studie ist ein signifikanter Unterschied zuungunsten des DRd- und DVd-Arms bei den UE CTCAE Grad  $\geq 3$  zu beobachten (POLLUX: DRd 83% vs. Rd 75%, Median: DRd 1,0 Monate vs. Rd 3,4 Monate, HR=1,39, 95%-KI: [1,15; 1,67], p=0,0007; CASTOR: DVd 79% vs. Vd 64%, Median: DVd 1,1 Monate vs. Vd 1,8 Monate, HR=1,64, 95%-KI: [1,34; 2,01], p<0,0001). Im Gegensatz dazu zeigen die Auswertung der Dauer und des Ausgangs der UE CTCAE Grad  $\geq 3$  für den DRd- und DVd-Arm, dass zum einen die Zeit bis zur vollständigen Genesung um sieben (DRd) und drei (DVd) Tage kürzer ist (DRd 13,1 Tage SD [21,6] vs. Rd 20,6 Tage SD [40,8]; DVd 14,8 Tage SD [27,0] vs. Vd 17,8 Tage SD [38,4]) und zum anderen häufiger eine vollständige Genesung von UE CTCAE Grad  $\geq 3$  zu beobachten ist (DRd 98,7% vs. Rd 93,4%; RR=1,06, 95%-KI: [1,02; 1,10]; DVd 93,8% vs. Vd 92,7%; RR=1,012, 95%-KI: [0,96; 1,07]). Der signifikante Unterschied, vor allem während der ersten drei Monate, in der *Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE CTCAE Grad  $\geq 3$*  führt zu keinem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der *Zeit bis zur Verschlechterung des PRO Allgemeiner Gesundheitszustand*.

### *Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)/UE, die zum Therapieabbruch führen/UE, die zum Tod führen*

Bei den Ergebnissen zu den SUE, UE die zum Therapieabbruch führen und UE die zum Tod führen, können in beiden Studien in den zeitadjustierten Auswertungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen beobachtet werden.

#### *SUE:*

POLLUX: DRd 54% vs. Rd 45%, Median: DVd 14,3 Monate vs. Vd 16,8 Monate, HR=1,14, 95%-KI: [0,90; 1,44], p=0,2903

CASTOR: DVd 49% vs. Vd 34%, Median: DVd 11,1 Monate vs. Vd n. e., HR=1,24, 95%-KI: [0,93; 1,66], p=0,1517

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***UE, die zum Therapieabbruch führen:*

POLLUX: DRd 9% vs. Rd 9%, Median: DVd n. e. vs. Vd n. e., HR=0,88, 95%-KI: [0,50; 1,55], p=0,6586

CASTOR: DVd 9% vs. Vd 9%, Median: DVd n. e. vs. Vd n. e., HR=0,75, 95%-KI: [0,40; 1,39], p=0,3620

*UE, die zum Tod führen:*

POLLUX: DRd 6% vs. Rd 6%, Median: DVd n. e. vs. Vd 1 n. e., HR=0,89, 95%-KI: [0,44; 1,78], p=0,7393

CASTOR: DVd 6% vs. Vd 6%, Median: DVd n. e. vs. Vd n. e., HR=0,76, 95%-KI: [0,35; 1,65], p=0,4936

**Anwendungsgebiet B**

Die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktären Multiplem Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, erfolgt in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Die Ableitung basiert auf einem historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der Zulassungsstudie SIRIUS und der IMF-Kohorte.

**Mortalität*****Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt der historische Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 77% für Patienten die mit Daratumumab behandelt wurden (HR=0,23, 95%-KI: [0,10; 0,55]). Dieser Effekt, der unter Berücksichtigung der Adjustierung im Cox Modell mit patientenindividuellen Daten als dramatisch zu bewerten ist, lässt sich nicht allein durch Störfaktoren erklären, sondern ist vor allem durch die bessere Wirksamkeit der Daratumumab Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet.

**Morbidität*****Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie***

Die Dauer bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie war im historischen Vergleich zwischen der Daratumumab Monotherapie und der patientenindividuellen Therapie von deutschen Patienten der IMF-Kohorte bei Daratumumab-behandelten Patienten signifikant länger (HR=0,51, 95%-KI: [0,31; 0,81]). Das Risiko einer nachfolgenden Myelom-Therapie oder aufgrund eines Krankheitsprogresses zu versterben ist in der SIRIUS-Studie im Vergleich zur IMF-Kohorte um 49% reduziert.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es werden keine vergleichenden Daten für gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.

## Nebenwirkungen

### *Therapieabbruch aufgrund von UE*

Der historische Vergleich mit Individualdaten der Daratumumab Monotherapie gegenüber der patientenindividuellen Therapie der deutschen Patienten der IMF-Kohorte ergibt für Patienten, die eine Daratumumab-Therapie erhielten, ein um 85% geringeres Risiko eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE (HR=0,15, (95%-KI: [0,15; 0,060], p=0,007). Dieser Effekt, der unter Berücksichtigung der Adjustierung im Cox Modell mit patientenindividuellen Daten als dramatisch zu bewerten ist, lässt sich nicht allein durch Störfaktoren erklären, sondern ist vor allem durch die bessere Sicherheit und die insgesamt gute Verträglichkeit der Daratumumab Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	ja
B	Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Anwendungsgebiet A****Mortalität**

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eines der primären Therapieziele in der Therapie des Multiplen Myeloms. Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zeigt in den POLLUX- und CASTOR-Studien, dass ein signifikanter Überlebensvorteil für die Daratumumab-Kombinationen besteht. Das Risiko zu versterben wird um 37 % gesenkt. Im Vergleich zu Ergebnissen der heutigen Therapiestandards wird diese Risikoreduktion bislang von keiner anderen Kombination im gleichen Anwendungsgebiet erreicht.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt sich für die Therapie mit einer Daratumumab-Kombination gegenüber der Vergleichstherapie aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Risikoreduktion zu versterben (37% DRd und DVd) ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

**Morbidität**

Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie entspricht der Zeit bis zum erfolgten oder unmittelbar drohenden Auftreten von Komplikationen oder zur erfolgten oder unmittelbar drohenden Verschlechterung der Symptome oder der Lebensqualität und ist als patientenrelevant zu betrachten. Daher ist die Verlängerung der Zeit zum Beginn der nachfolgenden Therapie ein patientenrelevanter Endpunkt, denn sie stellt den verlängerten Zeitraum einer niedrigen Symptomatik und stabilisierten Lebensqualität des Patienten dar.

Unter Daratumumab in der jeweiligen Kombination erreichen Patienten eine signifikante Risikoreduktion um 62% (POLLUX) bzw. 70% (CASTOR), eine nachfolgende Therapie beginnen zu müssen oder aufgrund eines Krankheitsprogresses zu versterben. Dies wird bislang von keiner anderen Therapiestrategie im zu bewertenden Anwendungsgebiet erreicht. Diese Verlängerung der Zeit bis zur Symptomatik bzw. drohenden ernststen Komplikationen stellt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Die in der Versorgungspraxis zur Therapieentscheidung herangezogenen klinisch relevanten Endpunkte zeigen als objektiv messbare Parameter die Wirksamkeit von Daratumumab als Kombinationstherapie. Das rasche und dauerhafte Ansprechen, das Gesamtansprechen von

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

93% (POLLUX) und 83% (CASTOR) der Patienten in den Studien, sowie die Tiefe des Ansprechens mit jeweils einer gegenüber dem Vergleichsarm Verdopplung des Anteils an Patienten, die mindestens eine komplette Remission erreichten, bis hin zu einer nicht mehr nachweisbaren Resterkrankung (MRD-Negativität), zeigen konsistent eine sehr hohe Wirksamkeit. Dies wird unterstrichen durch die Reduktion des Risikos einen Krankheitsprogress zu erleiden oder zu versterben um 63% (POLLUX) bzw. 67% (CASTOR). Diese nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens bietet eine langfristige Freiheit und Verhinderung von schwerwiegenden Symptomen.

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte, die den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in der Nutzenkategorie **Morbidität** beschreiben, eine deutliche Risikoreduktion eine Folgetherapie beginnen zu müssen, einen Progress zu erleiden oder aufgrund eines Krankheitsprogresses zu versterben. Zusätzlich zeigen sich hohe Ansprechraten, lange Ansprechdauer und ein tiefes Ansprechen in beiden Studien. In der Nutzenkategorie Morbidität zeigt sich für die Therapie mit einer Daratumumab-Kombination gegenüber der Vergleichstherapie, insbesondere aufgrund einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung der Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einem rezidierten Multiplen Myelom ist ein zentrales Therapieziel, da einhergehend mit dem Fortschreiten der Erkrankung die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinflusst wird. Daratumumab zeigt in der Funktionsskala *Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 Fragebogens einen patientenrelevanten Vorteil. Bei einer MCID von zehn Punkten zeigt sich in der POLLUX-Studie ein Unterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Soziale Funktion*. In der Funktionsskala *Soziale Funktion* berichtet der Patient inwieweit sein körperlicher Zustand bzw. seine medizinische Behandlung ihn im Zusammensein oder in gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen bzw. im Familienleben beeinträchtigt. Es zeigt sich eine Risikoreduktion um 20% in der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung zum Vorteil für die Daratumumab-Kombination. Der Vorteil in der *Sozialen Funktion* ermöglicht es den Patienten im Daratumumab-Arm länger am sozialen Leben teilzunehmen und soziale Beziehungen aufrecht zu erhalten. Diese längere Aufrechterhaltung einer Funktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigt, dass die Behandlung mit der Daratumumab-Kombination im Vergleich zum Vergleichsarm besser in der Lage ist, eine Stabilisierung der Lebensqualität in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms zu erreichen.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich für die Therapie mit einer Daratumumab-Kombination gegenüber der Vergleichstherapie aufgrund einer moderaten und nicht geringfügigen Verbesserung der Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in der Kategorie *Soziale Funktion* ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

## Nebenwirkungen

In der Nutzenkategorie **Nebenwirkungen** zeigt sich für die Therapie mit einer Daratumumab-Kombination gegenüber der Vergleichstherapie kein Unterschied in den SUE und den UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führen. Bei der Betrachtung der schweren UE CTCAE Grad  $\geq 3$  ergeben sich vereinzelt Unterschiede zuungunsten aber auch zugunsten von Daratumumab. So treten zwar mehr UE CTCAE Grad  $\geq 3$  auf, jedoch ist deren Dauer kürzer. Zudem erholen sich mehr Patienten wieder. Die Studienergebnisse bestätigen, dass die zusätzlich auftretenden UE CTCAE Grad  $\geq 3$  gut behandelbar und vorübergehend sind. Durch die Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime ergibt sich kein **Anhaltspunkt für einen Schaden**.

## Gesamtschau

In der Gesamtschau führt Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten, großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung. Für die Zulassungspopulation ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-9: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten		
POLLUX (DRd vs. Rd)	CASTOR (DVd vs. Vd)	Zusatznutzen
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben 2. Datenschnitt</b>		
n. e. vs. n. e. Monate HR=0,63 (95%-KI: [0,42; 0,95], p=0,027)	n. e. vs. n. e. Monate HR=0,63 (95%-KI: [0,42; 0,96], p=0,029)	<b>Wahrscheinlichkeit: Beleg Ausmaß: Beträchtlich</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>PFS 2. Datenschnitt</b>		
n. e. vs. 17,5 Monate HR=0,37 [0,28; 0,50], p<0,0001	n. e. vs. 7,1 Monate HR=0,33 [0,26; 0,43], p<0,0001	–
<b>Zeit bis zum Progress 1. Datenschnitt</b>		
n. e. vs. 18,4 Monate HR=0,34 [0,23; 0,48], p<0,0001	n. e. vs. 7,3 Monate HR=0,30 [0,21; 0,43], p<0,0001	–
<b>Ansprechen 1. Datenschnitt</b>		
<b><math>\geq</math>CR:</b> 121 (43,1%) vs. 53 (19,2%) OR=3,17 [2,16; 4,66], p<0,0001	<b><math>\geq</math>CR:</b> 46 (19,2%) vs. 21 (9,0%) OR=2,53 [1,42; 4,51], p=0,0015	–

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten</b>		
<b>POLLUX (DRd vs. Rd)</b>	<b>CASTOR (DVd vs. Vd)</b>	<b>Zusatznutzen</b>
<b>Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert</b>	<b>Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß</b>
<b>≥VGPR:</b> 213 (75,8%) vs. 122 (44,2%) OR=3,90 [2,72; 5,59], p<0,0001 <b>≥PR:</b> 261 (92,9%) vs. 211 (76,4%) OR=4,62 [2,62; 8,15], p<0,0001	<b>≥VGPR:</b> 142 (59,2%) vs. 68 (29,1%) OR=3,99 [2,64; 6,02], p<0,0001 <b>≥PR:</b> 199 (82,9%) vs. 148 (63,2%) OR=3,13 [1,97; 4,97], p<0,0001	
<b>Zeit bis zum Ansprechen 1. Datenschnitt</b>		
1,0 vs. 1,3 Monate HR=1,61 [1,33; 1,94], p <0,0001	0,9 vs. 1,6 Monate HR=1,88 [1,51; 2,35], p <0,0001	–
<b>Dauer des Ansprechens 1. Datenschnitt</b>		
n. e. vs. 17,4 Monate HR=0,42 [0,27; 0,64], p <0,0001	n. e. vs. 7,9 Monate HR=0,28 [0,17; 0,45], p <0,0001	–
<b>MRD-Negativität 1. Datenschnitt</b>		
83 (29%) vs. 22 (7,8%) OR=4,88 [2,94; 8,08], p<0,0001	34 (13,5%) vs. 7 (2,8%) OR=5,56 [2,37; 13,04], p<0,0001	–
<b>Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie 1. Datenschnitt</b>		
n. e. vs. n. e. Monate HR=0,38 [0,26; 0,55], p<0,0001	n. e. vs. 9,79 Monate HR=0,30 [0,20; 0,45], p<0,0001	<b>Wahrscheinlichkeit: Beleg Ausmaß: Erheblich</b>
<b>EQ-5D VAS 1. Datenschnitt</b>		
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung		<b>Kein Zusatznutzen</b>
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 1. Datenschnitt – Verbesserung/Verschlechterung, MCID 10</b>		
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung		<b>Kein Zusatznutzen</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität 1. Datenschnitt</b>		
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand		
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung		<b>Kein Zusatznutzen</b>
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verbesserung, MCID 10		
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung		<b>Kein Zusatznutzen</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten</b>		
<b>POLLUX (DRd vs. Rd)</b>	<b>CASTOR (DVd vs. Vd)</b>	<b>Zusatznutzen</b>
<b>Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert</b>	<b>Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß</b>
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verschlechterung, MCID 10		
Soziale Funktion		
3,8 vs. 2,9 Monate HR=0,800 [0,643; 0,995], p=0,0451	3,0 vs. 3,0 Monate HR=1,111 [0,874; 1,414], p=0,3897	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> <b>Anhaltspunkt</b> <b>Ausmaß:</b> <b>Gering</b>
<b>Nebenwirkungen 2. Datenschnitt</b>		
Schwerwiegende UE		
14,3 vs. 16,8 Monate HR=1,136 [0,897; 1,439], p=0,2903	11,1 vs. n. e. Monate HR=1,238 [0,925; 1,656], p=0,1517	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> <b>Anhaltspunkt</b> <b>Ausmaß:</b> <b>Kein Schaden</b>
UE, die zum Therapieabbruch führten		
n. e. vs. n. e. Monate HR=0,880 [0,499; 1,552], p=0,6586	n. e. vs. n. e. Monate HR=0,749 [0,403; 1,394], p=0,3620	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> <b>Anhaltspunkt</b> <b>Ausmaß:</b> <b>Kein Schaden</b>
UE, die zum Tod führten		
n. e. vs. n. e. Monate HR=0,889 [0,444; 1,780], p=0,7393	n. e. vs. n. e. Monate HR=0,764 [0,353; 1,652], p=0,4936	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> <b>Anhaltspunkt</b> <b>Ausmaß:</b> <b>Kein Schaden</b>
UE CTCAE Grad $\geq 3$		
1,0 vs. 3,4 Monate HR=1,385 [1,147; 1,673], p=0,0007 <b>Dauer bis zur vollständigen Genesung</b> DRd 13,1 Tage SD [21,6] vs. Rd 20,6 Tage SD [40,8] <b>Vollständig Genesen</b> DRd 98,7% vs. Rd 93,4%; RR=1,06, 95%-KI: [1,02; 1,10]	1,1 vs. 1,8 Monate HR=1,396 [1,121; 1,738], p=0,0029 <b>Dauer bis zur vollständigen Genesung</b> DVd 14,8 Tage SD [27,0] vs. Vd 17,8 Tage SD [38,4]) <b>Vollständig Genesen</b> DVd 93,8% vs. Vd 92,7%; RR=1,012, 95%-KI: [0,96; 1,07].	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> <b>Anhaltspunkt</b> <b>Ausmaß:</b> <b>Kein Schaden</b>
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse events; DRd: Daratumumab+Lenalidomid+Dexamethason; DVd: Daratumumab+Bortezomib+Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimal clinically important difference; MRD: Minimale Resterkrankung; n. e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; HR: Hazard Ratio; Rd: Lenalidomid+Dexamethason; sCR: Stringentes komplettes Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib+Dexamethason; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen; SD: Standardabweichung		

## **Anwendungsgebiet B**

Wie zuvor dargestellt erfolgte die frühzeitige Zulassung bereits vor Abschluss des laufenden Phase-III-Programms aufgrund der hohen Wirksamkeit und sehr guten Verträglichkeit in der Monotherapie für Patienten mit hohem therapeutischen Bedarf und bei weitgehend fehlenden Behandlungsoptionen. Daher steht im Anwendungsgebiet der Monotherapie keine vergleichende Studie zur Verfügung. Es liegen jedoch Individualdaten aus der IMF-Kohorte vor, die für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden können. Es zeigt sich eine große Ähnlichkeit der Baseline Charakteristiken zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte. Zudem besteht die Möglichkeit aufgrund der vorliegenden Individualdaten kleinere Unterschiede zwischen den Studien mit Hilfe eines multivariates Cox Proportional Hazard-Modell auszugleichen. Daher kann ein aussagekräftiger und belastbarer Vergleich zwischen der Daratumumab Monotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden.

## **Mortalität**

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eines der primären Therapieziele in der Versorgungsrealität.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt der historische Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 77% für Patienten, die mit Daratumumab behandelt wurden. Die Sensitivitätsanalysen mit den europäischen Patienten zeigen ebenfalls eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 61% bzw. 63% für Patienten, die mit Daratumumab behandelt wurden.

Unter Berücksichtigung der Adjustierung im Cox Modell mit patientenindividuellen Daten weist die in diesem indirekten Vergleich gezeigte Reduktion des Sterberisikos um 77% auf einen dramatischen Effekt hin, der sich nicht allein durch Störfaktoren erklären lässt, sondern vor allem durch die bessere Wirksamkeit der Daratumumab Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet ist.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt die Daratumumab Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie mindestens eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer (Reduktion des Sterberisikos um 77%). Es zeigt sich in dem Endpunkt Gesamtüberleben ein dramatischer Effekt, der einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen würde. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Ausprägung mindestens beträchtlich ab.**

## **Morbidität**

Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie entspricht der Zeit bis zum erfolgten oder unmittelbar drohenden Auftreten von Komplikationen oder zur erfolgten oder unmittelbar drohenden Verschlechterung der Symptome oder der Lebensqualität und ist als patientenrelevant zu betrachten. Daher ist die Verlängerung der Zeit zum Beginn der nachfolgenden Therapie ein patientenrelevanter Endpunkt, denn sie stellt den verlängerten Zeitraum einer niedrigen Symptomatik und stabilisierten Lebensqualität des Patienten dar.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie zeigt der historische Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Risikoreduktion um 49% eine nachfolgende Therapie beginnen zu müssen oder an einer Krankheitsprogression zu versterben. Die Sensitivitätsanalysen mit den europäischen Patienten zeigen ebenfalls, eine signifikante Risikoreduktion um 44% bzw. 43% für Patienten, die mit Daratumumab behandelt werden.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigt die Daratumumab Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Reduktion des Risikos um 49% eine Folgetherapie zu erhalten oder aufgrund eines Krankheitsprogresses zu versterben. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnissen und den Unsicherheiten lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten**.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** konnten **keine vergleichenden** Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden.

Es liegen Daten zur Lebensqualität aus einer nicht-vergleichenden Studie vor, die belegen, dass die Lebensqualität unter der Monotherapie mit Daratumumab über den Verlauf der Therapie konstant bleibt.

## **Nebenwirkungen**

Neben einer guten Wirksamkeit ist auch ein gutes und handhabbares Nebenwirkungsprofil einer Therapie ein wichtiges und patientenrelevantes Therapieziel. Dies kann mithilfe des Endpunkts Therapieabbruch aufgrund von UE überprüft werden.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt der historische Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Risikoreduktion um 85% aufgrund eines UE einen Therapieabbruch zu erfahren. Die Sensitivitätsanalysen mit den europäischen Patienten zeigen ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion (um 75%) für Patienten, die mit Daratumumab behandelt wurden, aufgrund eines UE ein Therapieabbruch zu erfahren.

Unter Berücksichtigung der Adjustierung im Cox Modell mit patientenindividuellen Daten weist die in diesem indirekten Vergleich gezeigte Risikoreduktion um 85% einen Therapieabbruch aufgrund eines UE zu erfahren auf einen dramatischen Effekt hin. Dieser dramatische Effekt lässt sich nicht allein durch Störfaktoren erklären, sondern ist vor allem durch die bessere Sicherheit der Daratumumab Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet, und liegt mindestens in einer Größenordnung eines beträchtlichen Zusatznutzens.

Unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten ergibt sich daher in der Nutzenkategorie **Nebenwirkungen** ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Ausprägung mindestens beträchtlich**.

## **Gesamtschau**

In der Gesamtschau führt Daratumumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu mindestens einer bisher nicht erreichten, deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung. Es zeigt sich in den Endpunkten Gesamtüberleben und Therapieabbruch aufgrund von UE ein dramatischer Effekt, der einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen würde. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Ausprägung mindestens beträchtlich ab**.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse des historischen Vergleichs mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens

<b>Ergebnisse des historischen Vergleichs mit Individualdaten</b>	<b>Zusatznutzen</b>
<b>Daratumumab vs. patientenindividuelle Therapie</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß</b>
<b>Mortalität</b>	
<b>Gesamtüberleben <sup>a</sup></b>	
SIRIUS vs. IMF-Deutschland HR=0,23; (95%-KI: [0,10; 0,55], p<0,001)	<b>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b> <b>Ausmaß: Nicht-Quantifizierbar,</b> <b>mindestens beträchtlich</b>
<b>Morbidität</b>	
<b>Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie <sup>a</sup></b>	
SIRIUS vs. IMF-Deutschland HR=0,51; (95%-KI: [0,31; 0,81], p=0,005)	<b>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b> <b>Ausmaß: Nicht-Quantifizierbar</b>
<b>Progressionsfreies Überleben <sup>a</sup></b>	
SIRIUS vs. IMF-Deutschland HR=0,88; (95%-KI: [0,39; 1,96], p=0,754)	-
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>	
<b>Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE <sup>a</sup></b>	
SIRIUS vs. IMF-Deutschland HR=0,15; (95%-KI: [0,15; 0,060], p=0,007)	<b>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b> <b>Ausmaß: Nicht-Quantifizierbar,</b> <b>mindestens beträchtlich</b>
a: Finaler Datenschnitt: Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer SIRIUS: 36,7 Monate; IMF-Europa: 19,2 Monate; IMF-Deutschland: 21,3 Monate) HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall	

## **1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### **Anwendungsgebiet A**

Für die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason kommen alle erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, als Zielpopulation in Betracht.

### **Anwendungsgebiet B**

Für die Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie kommen aufgrund der Zulassung alle erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, als Zielpopulation in Betracht. Insofern Patienten noch für eine Kombinationstherapie in Frage kommen, ist davon auszugehen, dass die Kombination aufgrund der überlegenen Wirksamkeit der Monotherapie vorgezogen wird. Daher ist zu erwarten, dass die Monotherapie in der Versorgungsrealität eher in den hinteren Linien bei vielfach refraktären Patienten zum Einsatz kommt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

## **Anwendungsgebiet A**

### **Therapeutischer Bedarf**

#### ***Verlängerung des Gesamtüberlebens durch ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen***

Die allermeisten Patienten mit einem Multiplen Myelom erleiden trotz Erstlinienbehandlung ein Rezidiv und versterben anschließend im Median nach ca. zwei bis drei Jahren. Ein großer therapeutischer Bedarf besteht daher an neuen Therapien in der Rezidivsituation, die das Gesamtüberleben verlängern, indem sie durch eine effektive und zielgerichtete Vernichtung der Myelomzellen zu einem tiefen und langanhaltenden Ansprechen und so zu einer Langzeitremission führen.

#### ***Aufrechterhaltung einer stabilen Lebensqualität und Sicherheit der Therapie***

Im Verlauf ihrer Erkrankung verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten, in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung, der Anzahl an Komorbiditäten, den Nebenwirkungen der Therapielinien und der vorhandenen Krankheitssymptomatik. Ein therapeutischer Bedarf besteht daher in einer Verbesserung oder zumindest Stabilisierung der Lebensqualität.

#### ***Breite Kombinationsmöglichkeiten mit Standardtherapien***

In der Rezidivtherapie kann ein Wechsel der Substanzklasse in Kombination mit der Hinzunahme einer Substanz eines neuen Wirkmechanismus sinnvoll sein. Daher muss diese neue Wirksubstanz ihre Wirksamkeit in Kombination mit den beiden Standardtherapien Bortezomib oder Lenalidomid jeweils mit Dexamethason zeigen, um möglichst allen Patienten zur Verfügung zu stehen.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab**

Daratumumab ist ein Antikörper gerichtet gegen das Oberflächenprotein CD38. Auf allen Myelomzellen wird CD38 einheitlich und unabhängig vom Stadium, den Vortherapien oder der genetischen Risikokonstellation in hoher Dichte ausgebildet. Daratumumab führt zur zielgerichteten Aktivierung des körpereigenen Immunsystems gegen die Myelomzellen und zur allgemeinen Stärkung des Immunsystems. Dadurch werden die Myelomzellen unter gleichzeitiger Schonung anderer Gewebe und Organe effektiv zerstört.

#### ***Verlängerung des Gesamtüberlebens durch ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen***

Die Daratumumab-Kombinationen zeigen ein verlängertes Gesamtüberleben durch eine Reduktion des Sterberisikos um mehr als ein Drittel und ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen im Vergleich zu den beiden Standardtherapien.

### ***Aufrechterhaltung einer stabilen Lebensqualität und Sicherheit der Therapie***

Daratumumab führt zu einer Stabilisierung der Lebensqualität, unter anderem durch Vorteile in der Subskala der Sozialen Funktion und der Verlängerung der Zeit mit niedriger Symptomatik, verbunden mit einem sicheren und gut behandelbaren Nebenwirkungsprofil.

### ***Breite Kombinationsmöglichkeiten mit Standardtherapien***

Daratumumab ist die einzige der neu zugelassenen Substanz, die einen neuen Wirkmechanismus in einer Dreifachkombination mit beiden bestehenden Standardtherapien ermöglicht und so durch seine breite Kombinierbarkeit mehr Patienten offensteht.

## **Anwendungsgebiet B**

### **Therapeutischer Bedarf**

#### ***Zusätzliche Therapieoptionen für mehrfach rezidierte und refraktäre Patienten***

Patienten in den späten Therapielinien haben kaum Behandlungsalternativen, wenn sie mit den verschiedenen Kombinationsregimen basierend auf IMiD und PI mehrfach vorbehandelt und refraktär sind und zudem Kombinationstherapien aufgrund erschöpfter Knochenmarksreserven oft nicht mehr vertragen werden. Daher besteht ein therapeutischer Bedarf in einer Erweiterung des Therapiearsenals um Substanzen mit einem Wirkmechanismus, der auch in der Monotherapie hochwirksam und gut verträglich wirken kann.

#### ***Verlängerung des Gesamtüberlebens und Sicherheit der Therapie***

Patienten mit mehr als drei Therapielinien oder einer doppelten Refraktärität gegen einen PI und einen IMiD wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 8-13 Monaten auf. Ein weiterer therapeutischer Bedarf besteht in der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit ohne auf Kombination mit etablierten Substanzen angewiesen sein, auf die diese Patienten bereits refraktär sind bzw. die von ihnen nicht mehr vertragen werden.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab**

Daratumumab ist ein Antikörper gerichtet gegen das Oberflächenprotein CD38. Auf allen Myelomzellen wird CD38 einheitlich und unabhängig vom Stadium, den Vortherapien oder der genetischen Risikokonstellation in hoher Dichte ausgebildet. Daratumumab führt zur zielgerichteten Aktivierung des körpereigenen Immunsystems gegen die Myelomzellen und zur allgemeinen Stärkung des Immunsystems. Dadurch werden die Myelomzellen durch die Monotherapie mit Daratumumab unter gleichzeitiger Schonung anderer Gewebe und Organe effektiv zerstört.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

***Zusätzliche Therapieoptionen für mehrfach rezidierte und refraktäre Patienten***

Aufgrund dieses grundlegend anderen Wirkansatzes von Daratumumab kann trotz der zwangsläufig im Verlauf einer Therapie mit anderen Substanzklassen auftretenden Resistenzen ein erneutes tiefes Ansprechen der Erkrankung erreicht werden.

***Verlängerung des Gesamtüberlebens und Sicherheit der Therapie***

Insbesondere kann durch den neuen Wirkansatz, der ein erneutes tiefes Ansprechen möglich macht, das Gesamtüberleben der Patienten gegenüber den bisherigen Therapieoptionen deutlich verbessert werden. Ebenso zeigt sich, dass die Daratumumab Monotherapie im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen eine bessere Verträglichkeit aufweist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	
A	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	14.091-25.089
B	Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	2.482-3.598
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Beträchtlich	14.091-25.089
B	Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktären Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktären Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Nicht-Quantifizierbar mindestens Beträchtlich	2.482-3.598
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 237.101,42 €  <u>Folgejahre:</u> 176.338,92 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.340.996.109,22 €bis 5.948.637.526,38 €  <u>Folgejahre:</u> 2.484.791.721,72 €bis 4.424.167.163,88 €
A	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 179.038,04 €  <u>Folgejahre:</u> 78.991,25 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.522.825.021,64 €bis 4.491.885.385,56 €  <u>Folgejahre:</u> 1.113.065.703,75 €bis 1.981.811.471,25 €
B	Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 139.753,75 €  <u>Folgejahre:</u> 78.991,25 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 346.868.807,50 €bis 502.833.992,50 €  <u>Folgejahre:</u> 196.056.282,50 €bis 284.210.517,50 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
Erstes Behandlungsjahr: 2.869.693.829,14 € bis 6.451.471.518,88 €
Folgejahre: 1.309.121.986,25 € bis 4.708.377.681,38 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 237.101,42 €  <u>Folgejahre:</u> 176.338,92 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.340.996.109,22 €bis 5.948.637.526,38 €  <u>Folgejahre:</u> 2.484.791.721,72 €bis 4.424.167.163,88 €
A	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 179.038,04 €  <u>Folgejahre:</u> 78.991,25 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.522.825.021,64 €bis 4.491.885.385,56 €  <u>Folgejahre:</u> 1.113.065.703,75 €bis 1.981.811.471,25 €
B	Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 139.753,75 €  <u>Folgejahre:</u> 78.991,25 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 346.868.807,50 €bis 502.833.992,50 €  <u>Folgejahre:</u> 196.056.282,50 €bis 284.210.517,50 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
Erstes Behandlungsjahr: 2.869.693.829,14 € bis 6.451.471.518,88 €
Folgejahre: 1.309.121.986,25 € bis 4.708.377.681,38 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
Anwendungsgebiet A					
A	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	97.332,85 €	1.371.517.189,35 € bis 2.441.983.873,65 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	s. o.	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	s. o.	51.424,64 €	724.624.602,24 €bis 1.290.192.792,96 €
A	s. o.	Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin	s. o.	68.535,76 €	170.105.756,32 €bis 246.591.664,48 €
A	s. o.	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	s. o.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 176.845,77 €  <u>Folgejahre:</u> 166.181,41 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 438.931.201,14 €bis 636.291.080,46 €  <u>Folgejahre:</u> 412.462.259,62 €bis 597.920.713,18 €
Anwendungsgebiet B					
B	Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	118.599,55 €	294.364.083,10 €bis 426.721.180,90 €
B	s. o.	Bortezomib als Monotherapie	s. o.	51.114,88 €	126.867.132,16 €bis 183.911.338,24 €
B	s. o.	Bortezomib in Kombination mit peg. lip. Doxorubicin	s. o.	68.535,76 €	170.105.756,32 €bis 246.591.664,48 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
B	s. o.	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	s. o.	51.424,64 €	127.635.956,48 €bis 185.025.854,72 €
B	s. o.	Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison	s. o.	2.280,88 €	5.661.144,16 €bis 8.206.606,24 €
B	s. o.	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	s. o.	97.332,85 €	241.580.133,70 €bis 350.203.594,30 €
B	s. o.	Melphalan in Kombination mit Prednison	s. o.	966,38 €	2.398.555,16 €bis 3.477.035,24 €
B	s. o.	Vincristin als Monotherapie	s. o.	7.126,60 €	17.688.221,20 €bis 25.641.506,80 €
B	s. o.	Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	s. o.	147.403,68 €	365.855.933,76 €bis 530.358.440,64 €
B	s. o.	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	s. o.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 176.845,77 €  <u>Folgejahre:</u> 166.181,41 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 438.931.201,14 €bis 636.291.080,46 €  <u>Folgejahre:</u> 412.462.259,62 €bis 597.920.713,18 €
B	s. o.	Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	s. o.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 180.157,51 €  <u>Folgejahre:</u> 154.284,97 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 447.150.936,84 €bis 648.206.716,66 €  <u>Folgejahre:</u> 382.935.285,61 €bis 555.117.307,67 €
B	s. o.	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	s. o.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 176.159,80 €  <u>Folgejahre:</u> 178.959,16 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 437.228.612,68 €bis 633.822.944,57 €  <u>Folgejahre:</u> 444.176.638,59 €bis

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz- bezeichnung				
					643.895.062,72 €
B	s. o.	Doxorubicin als Mono- therapie	s. o.	9.512,64 €	23.610.372,48 €bis 34.226.478,72 €
B	s. o.	Ixazomib in Kombination mit Lenali- domid und Dexamethason	s. o.	219.750,21 €	545.420.021,22 €bis 790.661.255,58 €
B	s. o.	Best Supportive Care	s. o.	Individuell verschieden + 82.125 €	Individuell verschieden + 203.834.250,00 €bis 295.485.750,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk-Management-Plans und dessen Umsetzung. Die Fachinformationsangaben sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Darzalex<sup>®</sup> zu berücksichtigen. Indikationen:

- Darzalex<sup>®</sup> ist indiziert als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD vorbehandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. (Gegenständliches Anwendungsgebiet in Modul 3 B)
- Darzalex<sup>®</sup> 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. (Gegenständliches Anwendungsgebiet in Modul 3 A)

Darzalex<sup>®</sup> ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden und eine Ausrüstung zur Wiederbelebung ist vorzuhalten. Die Anwendung des Arzneimittels ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels. Darzalex<sup>®</sup> enthält Natrium, dies ist bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen. Es wird als intravenöse Infusion nach entsprechender Verdünnung mit 16mg/kg Daratumumab gemäß Dosierungswochenschema angewendet (Details s. Fachinformation). Dabei sind die Angaben zu den Infusionsgeschwindigkeiten zu beachten. Die Therapie wird bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. Zudem ist eine antivirale Herpes-Zoster-Prophylaxe zu erwägen. Bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen sind entsprechende Medikationen prä- und post-Infusion vorzunehmen (Details s. Fachinformation). Obstruktive chronische Pulmonalerkrankungen bedürfen einer besonderen Berücksichtigung. Auftreten infusionsbedingter Reaktionen erfordern entsprechend des Schweregrades Maßnahmen wie Unterbrechung der Infusion, Minderung der Infusionsgeschwindigkeit oder dauerhaften Abbruch der Behandlung. Dosisreduktionen werden nicht empfohlen, gegebenenfalls kann eine verzögerte Anwendung erforderlich sein. Durch Darzalex<sup>®</sup> ist eine Verstärkung bestehender Neutro- und Thrombozytopenien möglich. Die Patienten sind auf Infektionen zu überwachen und das Blutbild ist regelmäßig zu kontrollieren.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils, einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschrieben. Darüber hinaus sind folgende Punkte bei der Anwendung von Darzalex® zu beachten:

- Kenntnis des Interferenz-Phänomens (Daratumumab: positiver indirekter Coombs-Test) sowie Beachtung von Vermeidungsstrategien (Dithiothreitol (DTT)) und notwendige Kommunikation an Blutbanken zu mit Darzalex® behandelten Patienten zwecks Vermeidung verzögerter Blutproduktbereitstellungen.
- Vor Therapie Typisierung, Screening empfohlen. Bei Notfalltransfusion ungekreuztes ABO/Rh(D)-kompatibles Erythrozytenkonzentrat geben.
- Daratumumab weist eine ähnliche Elimination wie andere endogene IgG auf, wodurch eine hepatische/renale Metabolisierung wenig wahrscheinlich ist.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu drei Monate nach Therapieende eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode anwenden.
- Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab in die Muttermilch übertritt und Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat; daher Nutzen-Risiko basierte Entscheidung erforderlich.
- Zu Überdosierungen liegen keine Erfahrungen vor, es ist kein spezifisches Antidot bekannt.