

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: 28.09.2018

# 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 .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31

## 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 .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens .....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

## Abbildungsverzeichnis

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity)
ADCP	Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplementabhängige Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
DTT	Dithiothreitol
D-VMP	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLT	Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HR	Hazard Ratio
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
mg	Milligramm
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
NEC	NEC Nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified)
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
s.	siehe
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
VAS	Visuelle Analogskala
VGPR	Sehr Gutes Partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
VMP	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

**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. Dorothee Brakmann
<b>Position:</b>	Direktor Health Economics, Market Access & Reimbursement
<b>Adresse:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
<b>Telefon:</b>	02137 – 955 1892
<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)*

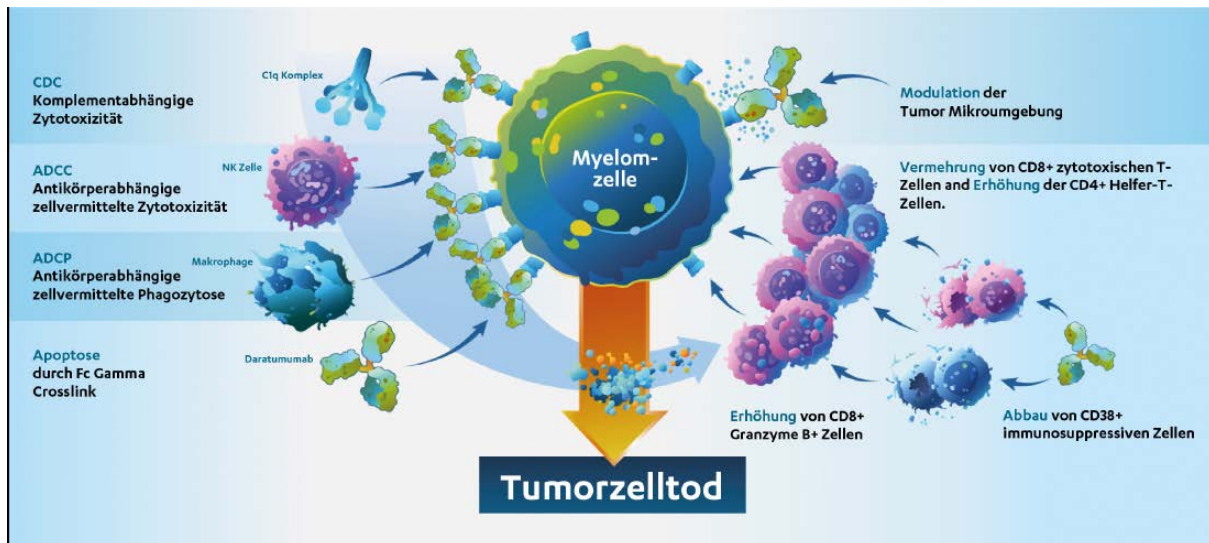
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Daratumumab
<b>Handelsname:</b>	Darzalex®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC24
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

*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 vollhumaner 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 und 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 T-Zellen zum Abbau der Myelomzellen. Durch Quervernetzung leitet Daratumumab darüber hinaus die Apoptose ein. Zudem führt Daratumumab auch zu einer Depletion der Untergruppe von hoch immunsupprimierenden CD38<sup>+</sup>-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-Zellfunktion kann zu einer verbesserten Abwehr gegenüber bestimmten Infektionen führen und Nachfolgetherapien, die auf T-Zellen angewiesen sind (Immunmodulatoren), 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: Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity);  
 ADCP: Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis);  
 CDC: Komplementabhängige Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)

Abbildung 1-1: Wirkmechanismen von Daratumumab

Daratumumab unterscheidet sich in seinen Wirkmechanismen wesentlich von anderen zugelassenen Substanzklassen. Der Proteasominhibitor Bortezomib unterdrückt die in Myelomzellen erhöhte Proteasomaktivität. Die Immunmodulatoren Lenalidomid und Thalidomid haben einen anti-neoplastischen, anti-angiogenen, Erythropese-stimulierenden und immunmodulierenden Wirkmechanismus.

Die Spezifität von CD38 als Zielstruktur für Myelomzellen und die selektive Bindung des Antikörpers Daratumumab an dieser Struktur bieten die Grundlage für eine gute Verträglichkeit bei zugleich weitgehender Schonung der gesunden Blutbildung. Das ermöglicht den Einsatz von Daratumumab sowohl bei neu diagnostizierten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, als auch bei Patienten im ersten Rezidiv oder 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>
Darzalex <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	31.08.2018	A
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>
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.	28.04.2017
Darzalex <sup>®</sup> 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.	20.05.2016

#### 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	Darzalex <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	- <u>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison</u>  oder  - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  oder  - Thalidomid in Kombination mit Melphalan and Prednison
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 28.05.2018 wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie folgendes festgelegt:

**Anwendungsgebiet A**

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan and Prednison

Die Janssen-Cilag GmbH folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie und vergleicht in der Studie ALCYONE die Vierfachkombination Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) gegen Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP).

## 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 Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Daratumumab erfolgt auf der Zulassungsstudie ALCYONE, in der Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison verglichen wird.

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben*

Daratumumab zeigt in der Zulassungsstudie einen signifikanten Überlebensvorteil. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 27,79 Monaten ist das mediane *Gesamtüberleben* in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Eine Behandlung mit Daratumumab resultiert in der Studie in einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 32 % (HR=0,68; 95 %-KI: [0,486; 0,949]; p=0,0234).

### **Morbidität**

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Es zeigt sich konsistent ein signifikanter Vorteil zugunsten der Kombination mit Daratumumab. Das mediane *PFS* wird in der Studie im Behandlungsarm mit Daratumumab noch nicht erreicht. Im Kontrollarm der Studie beträgt das mediane *PFS* 19,1 Monate. Im Vergleich der Studienarme beträgt die Risikoreduktion eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben in der Studie 57 % (HR=0,43; 95 %-KI: [0,35; 0,54]; p<0,0001).

### *Ansprechen*

*Ansprechraten* ( $\geq$ komplettes Ansprechen (CR),  $\geq$ sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR),  $\geq$ partielles Ansprechen (PR)): In der Studie zeigt sich im Vergleich des Behandlungsarmes mit Daratumumab gegenüber dem Kontrollarm für die Ansprechraten  $\geq$ CR,  $\geq$ VGPR und  $\geq$ PR ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

$\geq CR$ : D-VMP 45,1 % vs. VMP 25,3 %; OR=2,45; 95 %-KI: [1,78; 3,37];  $p < 0,0001$   
 $\geq VGPR$ : D-VMP 72,9 % vs. VMP 49,7 %; OR=2,71; 95 %-KI: [1,98; 3,71];  $p < 0,0001$   
 $\geq PR$  (ORR): D-VMP 90,9 % vs. VMP 73,9 %; OR=3,55; 95 %-KI: [2,30; 5,49];  $p < 0,0001$

*Dauer des Ansprechens*: Die mediane Dauer des Ansprechens wird im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 21,1 Monate im Kontrollarm. Der Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ist statistisch hoch signifikant (HR=0,43; 95 %-KI: [0,33; 0,56];  $p < 0,0001$ ).

***MRD-Negativität***

Daratumumab zeigt in der Studie ALCYONE einen signifikanten Vorteil bezüglich des Anteils der Patienten, bei denen eine *MRD-Negativität* (d. h. die Nicht-Nachweisbarkeit einer minimalen Resterkrankung) festgestellt wird. Im Behandlungsarm mit Daratumumab erreichen bei einem Schwellenwert von  $10^{-5}$  Zellen 78 Patienten (22,3 %) eine MRD-Negativität, während es im Kontrollarm 22 Patienten (6,2 %) sind. Dieser Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ist statistisch hoch signifikant (OR=4,36; 95 %-KI: [2,64; 7,21];  $p < 0,0001$ ).

***Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie***

Insgesamt zeigt sich eine signifikante Überlegenheit des Behandlungsarmes mit Daratumumab gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 25,9 Monate im Kontrollarm. Das Risiko, mit einer nachfolgenden Therapie beginnen zu müssen oder an einer Krankheitsprogression zu versterben, ist um 59 % reduziert (HR=0,41; 95 %-KI: [0,32; 0,54];  $p < 0,0001$ ).

***EQ-5D VAS***

In der EQ-5D VAS ist kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung um eine MCID  $\geq 7$  bzw. 10 zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

***EORTC QLQ-C30 Symptomskalen***

In den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist ein Unterschied in der *Zeit bis zur Verschlechterung um eine MCID  $\geq 10$  in der Symptomskala Fatigue* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab zu beobachten. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala Fatigue wird im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 15,9 Monate im Kontrollarm. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung des Symptoms Fatigue um 26 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,74; 95 %-KI: [0,58; 0,94];  $p = 0,0150$ ).



## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Im EORTC-QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) ist kein signifikanter Unterschied bei der Verbesserung oder Verschlechterung um eine MCID  $\geq 10$  zwischen den Studienarmen zu beobachten.

## Verträglichkeit

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

In der Studie ALCYONE liegt kein signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (HR=1,20; 95 %-KI: [0,93; 1,54]; p=0,1540) und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR=1,07; 95 %-KI: [0,90; 1,27]; p=0,4315) zwischen den Studienarmen vor.

### *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*

In der Studie ALCYONE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab vor (HR=0,48; 95 %-KI: [0,26; 0,86]; p=0,0134). Im Behandlungsarm mit Daratumumab mussten 22 Patienten (6,4 %) und im Kontrollarm 33 Patienten (9,3 %) aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abbrechen.

### *Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen*

In einer Betrachtung weiterer unerwünschter Ereignisse werden zum einen die relevanten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*; High-Level Term (HLT) *Periphere Neuropathien NEC*; PT-Aggregation *Infusionsreaktionen*) betrachtet. Zum anderen wird die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* aufgrund der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* untersucht.

Im HLT *Periphere Neuropathien NEC* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=0,75; 95 %-KI: [0,58; 0,96]; p=0,0245) sowie signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund *Peripherer Neuropathien NEC* (D-VMP n=0 vs. VMP n=7; RD= -2,00 % [-3,40 %; -0,50 %] p=0,0080). Vergleichbare Ergebnisse zeigt auch die Analyse des einzelnen PT *Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: HR=0,72; 95 % KI: [0,55; 0,95]; p=0,0195; Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: D-VMP n=0 vs. VMP n=6; RD= -1,70 % [-3,00 %; -0,30 %] p=0,0144).*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* liegen in der zeitadjustierten Analyse statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab vor (*Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=1,43; 95 %-KI: [1,17; 1,75]; p=0,0004); *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (HR=1,85; 95 %-KI: [1,27; 2,71]; p=0,0014); *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR=1,47; 95 %-KI: [1,03; 2,10]; p=0,0325), die bei schweren bzw. schwerwiegenden Ereignissen maßgeblich durch den PT *Pneumonie* bedingt sind.

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab für *Jegliche unerwünschte Ereignisse* (HR=1,91; 95 %-KI: [1,43; 2,55]; p<0,0001).

Aufgrund der Darreichungsart können *Infusionsreaktionen* nur bei der Daratumumab-Gabe vorkommen. Im Behandlungsarm mit Daratumumab berichten 99 Patienten (28,6 %) Infusionsreaktionen, darunter 8 Patienten (2,3 %) mit *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und 18 Patienten (5,2 %) mit *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*. Ein Patient (0,3 %) mit Infusionsreaktionen brach die Therapie ab.

*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	Darzalex <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	ja Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*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).*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*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 Behandlung des Multiplen Myeloms. Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) zeigt in der Studie ALCYONE, dass ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination mit Daratumumab besteht. Das Risiko zu versterben wird um 32 % gesenkt.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich aufgrund einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

**Morbidität**

Die in der Versorgungspraxis zur Therapieentscheidung herangezogenen klinisch relevanten Endpunkte zeigen als objektiv messbare Parameter die Wirksamkeit der Kombination mit Daratumumab. Das rasche und dauerhafte Ansprechen, das hohe Gesamtansprechen (ORR) im Behandlungsarm mit Daratumumab, die Tiefe des Ansprechens mit einem gegenüber dem Kontrollarm fast verdoppelten Anteil an Patienten, die mindestens eine komplette Remission erreichten, sowie eine Verdreifachung des Anteils an Patienten, der eine nicht mehr nachweisbare Resterkrankung erreicht (MRD-Negativität  $10^{-5}$ ), zeigen konsistent die sehr hohe Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. Dies wird unterstrichen durch die Reduktion des Risikos um 57 %, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben. Diese nachhaltige Verbesserung des therapielevanten Nutzens ermöglicht eine langfristige Freiheit und Verhinderung von schwerwiegenden Symptomen.

***Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie***

Die Einleitung der Rezidivtherapie markiert den Zeitpunkt, zu dem infolge einer Krankheitsprogression eine spürbare Symptomatik bzw. bedrohliche Komplikation vorliegt oder als unmittelbar drohend anzunehmen ist. Die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* kann daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden. Es zeigt sich eine Risikoreduktion um 59 % eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, zum Vorteil für die Kombination mit Daratumumab. Wegen der erhöhten Ergebnisunsicherheit infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie wird keine Quantifizierung des Zusatznutzens vorgenommen. Aufgrund der Vermeidung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

### ***EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue***

In der Symptomskala Fatigue berichtet der Patient, inwieweit er sich ausruhen muss, müde ist oder sich schwach fühlt. Für Patienten ist die Fatigue sehr belastend und sie werden dadurch in ihrer Alltagsaktivität stark eingeschränkt, daher stellt es ein schwerwiegendes Symptom dar. Es ergibt sich eine Risikoreduktion für eine Verschlechterung des Symptoms Fatigue um 26 % zum Vorteil für die Kombination mit Daratumumab. Aufgrund der Verringerung des schwerwiegenden Symptoms Fatigue ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Insgesamt ergibt sich damit in der Nutzenkategorie **Morbidität** aufgrund der Verringerung des schwerwiegenden Symptoms Fatigue sowie der Vermeidung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens geringen Zusatznutzen**.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von neu diagnostizierten Patienten mit einem Multiplen Myelom ist ein zentrales Therapieziel, da zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die überwiegende Anzahl der Patienten unter Symptomen leiden, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinflussen. Die Kombination mit Daratumumab zeigt eine Verbesserung und Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im gleichen Maße wie die Vergleichstherapie trotz Hinzunahme einer weiteren Wirksubstanz.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich im *EORTC QLQ-C30* zwischen den Studienarmen kein Unterschied, somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

### **Verträglichkeit**

#### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

In den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *Schweren unerwünschten Ereignissen* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigen sich zwischen den Studienarmen keine Unterschiede. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime ergibt sich **kein Beleg für einen Schaden**.

### ***Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen***

Es zeigt sich in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* eine Risikoreduktion um 52 % zum Vorteil für die Kombination mit Daratumumab. Dieser Vorteil kann durch die Verringerung der peripheren sensorischen Neuropathien schlüssig erklärt werden. Aufgrund der bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen, die sich in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* widerspiegeln, ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### ***Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen***

In den *weiteren Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen* zeigen sich sowohl Vor- als auch Nachteile für die Kombination mit Daratumumab. Insgesamt zeigt sich für die Behandlung mit Daratumumab ein Vorteil aufgrund von *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, der in keiner PT außer der *Peripheren sensorischen Neuropathie* beobachtet wird. In der Gesamtbetrachtung über alle *Schwerwiegenden* und *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* ist kein Vor- oder Nachteil für die Kombination mit Daratumumab ersichtlich. Daher erscheint eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* wegen der Nachteile in anderen SOC oder PT nicht gerechtfertigt.

Insgesamt ergibt sich damit in der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** aufgrund der bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Verringerung der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### **Gesamtschau**

In der **Gesamtschau** führt Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer, zu einer Verringerung des schwerwiegenden Symptomes Fatigue, zu einer Vermeidung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie sowie zu einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Verringerung der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen. Gemäß der Arzneimittel-Nutzenverordnung ergibt sich daher aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE (D-VMP vs. VMP)</b>	
<b>Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt <sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens</b>
<b>Mortalität</b>	
<b>Gesamtüberleben 3. Datenschnitt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen, Ausmaß: Beträchtlich</b>
NA vs. NA Monate HR=0,68; 95 %-KI: [0,486; 0,949]; p=0,0234	
<b>Morbidität</b>	
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) 3. Datenschnitt</b>	
NA vs. 19,1 Monate HR=0,43; 95 %-KI: [0,35; 0,54]; p<0,0001	
<b>Zeit bis zur Krankheitsprogression 3. Datenschnitt</b>	
NA vs. 19,8 Monate HR=0,37; 95 %-KI: [0,29; 0,47]; p<0,0001	
<b>Ansprechen 3. Datenschnitt</b>	
≥CR: D-VMP 45,1 % vs. VMP 25,3 % OR=2,45; 95 %-KI: [1,78; 3,37]; p<0,0001	
≥VGPR: D-VMP 72,9 % vs. VMP 49,7 % OR=2,71; 95 %-KI: [1,98; 3,71]; p<0,0001	
≥PR (ORR): D-VMP 90,9 % vs. VMP 73,9 % OR=3,55; 95 %-KI: [2,30; 5,49]; p<0,0001	
<b>Zeit bis zum ersten Ansprechen 3. Datenschnitt</b>	
0,8 vs. 1,4 Monate HR=1,79; 95 %-KI: [1,51; 2,11]; p <0,0001	
<b>Dauer des Ansprechens 3. Datenschnitt</b>	
NA vs. 21,1 Monate HR=0,43; 95 %-KI: [0,33; 0,56]; p <0,0001	
<b>MRD-Negativität (10<sup>-5</sup>) 1. Datenschnitt</b>	
22,3 % vs. 6,2 % OR=4,36; 95 %-KI: [2,64; 7,21]; p<0,0001	
<b>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie 3. Datenschnitt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Zusatznutzen, Ausmaß: Nicht quantifizierbar</b>
NA vs. 25,9 Monate HR=0,41; 95 %-KI: [0,32; 0,54]; p<0,0001	
<b>EQ-5D VAS 3. Datenschnitt - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7, ≥ 10</b>	<b>Kein Zusatznutzen</b>
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE (D-VMP vs. VMP)</b>	
<b>Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt <sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens</b>
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b> 3. Datenschnitt – Verbesserung/Verschlechterung, MCID $\geq$ 10	<b>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Zusatznutzen, Ausmaß: Gering</b>
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Verschlechterung, MCID $\geq$ 10 Fatigue	
NA vs. 15,9 Monate HR=0,74; 95 %-KI: [0,58; 0,94]; p=0,0150	
In weiteren Skalen <b>keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	<b>Kein Zusatznutzen</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> 3. Datenschnitt	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung/Verschlechterung, MCID $\geq$ 10	<b>Kein Zusatznutzen</b>
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID $\geq$ 10	<b>Kein Zusatznutzen</b>
<b>Keine</b> patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	
<b>Verträglichkeit</b> 3. Datenschnitt	
Schwerwiegende UE	<b>Kein Schaden</b>
NA vs. NA Monate HR=1,20; 95 %-KI: [0,93; 1,54]; p=0,1540	
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq$ 3)	<b>Kein Schaden</b>
0,6 vs. 1,0 Monate HR=1,07; 95 %-KI: [0,90; 1,27]; p=0,4315	
UE, die zum Therapieabbruch führen	<b>Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen, Ausmaß: Beträchtlich</b>
NA vs. NA Monate HR=0,48; 95 %-KI: [0,26; 0,86]; p=0,0134	
Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen	
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Jegliche UE</i> HR=1,43; 95 %-KI: [1,17; 1,75]; p=0,0004 <i>PT Pneumonie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq</math>3)</i> HR=1,47; 95 %-KI: [1,03; 2,10]; p=0,0325	
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i> <i>Jegliche UE</i> HR=1,91; 95 %-KI: [1,43; 2,55]; p<0,0001	
<i>HLT Periphere Neuropathien NEC</i>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE (D-VMP vs. VMP)</b>	
<b>Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt <sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens</b>
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> D-VMP n/N=0/346; (0 %) vs. VMP n/N=7/354; (2 %)	
<i>PT-Aggregation Infusionsreaktionen</i> <i>Jegliche UE</i> D-VMP n/N=99/346; (28,6 %)	
<p>a: Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum 3. Datenschnitt berichtet, bis auf den Endpunkt MRD-Negativität (<math>10^{-5}</math>), der zum 1. Datenschnitt berichtet wird.</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrage (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs: versus.</p>	



## 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 Bortezomib, Melphalan und Prednison kommen alle erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, als Zielpopulation in Betracht.

*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**

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Das Multiple Myelom kann mit massiven Symptomen und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen und ist bislang eine meist tödliche Erkrankung.

Das mediane Überleben von Patienten mit Multiplem Myelom konnte durch therapeutischen Fortschritt von wenigen Monaten bei unbehandelten Patienten auf heute etwa 6 Jahre verbessert werden. Während in den letzten Jahren in der Rezidivtherapie zahlreiche neue medikamentöse Therapieoptionen eingeführt wurden, konnten in den letzten 10 Jahren mit Bortezomib 2008 und den Immunmodulatoren Thalidomid 2008 und Lenalidomid 2015 nur drei neue Substanzen in der Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zugelassen werden. In dieser Therapielinie gibt es damit nur wenige Therapieoptionen und es besteht wenig direkt vergleichende Evidenz.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die meisten Patienten mit einem neu diagnostizierten Multiplen Myelom sind aufgrund ihres Gesundheitszustandes nicht mehr für die in der ersten Therapielinie angestrebte Hochdosismethode mit anschließender autologen Stammzelltransplantation geeignet. Häufige Gründe dafür sind Komorbiditäten und altersbedingte Gebrechlichkeit.

Für diese Patienten besteht ein großer therapeutischer Bedarf an neuen Therapien, 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.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose leidet die überwiegende Anzahl der Patienten unter Symptomen. Das erste Behandlungsziel besteht in der Kontrolle der Symptome sowie der Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen. Das schnelle und möglichst tiefe Ansprechen der Erkrankung und ein damit verbundenes Zurückdrängen der krankheitsverursachenden Myelomzellen führt zur Verbesserung der Lebensqualität und von Symptomen wie z. B. Schmerzen oder Fatigue. Ein therapeutischer Bedarf besteht in einer Verbesserung und anschließenden Stabilisierung der Lebensqualität. Ein langes Ansprechen bzw. eine lange symptomarme Zeit ist daher ein wichtiges Therapieziel. Besonders bei Älteren und Patienten mit Komorbiditäten spielt die Sicherheit und Verträglichkeit einer neuen Therapieoption eine wichtige Rolle. In neuen Therapieregimen sollten therapielimitierende unerwünschte Ereignisse oder Langzeitschäden durch das Hinzufügen einer weiteren Wirksubstanz nicht erhöht werden.

**Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab**

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

Durch die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Melphalan und Prednison wird ein neuer Wirkansatz zu einem bewährten und weitverbreiteten Regime hinzugefügt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ALCYONE zeigen, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu einer bedeutsamen Verbesserung hinsichtlich der Tiefe und Dauer des Ansprechens führt. Unter Daratumumab zeigt sich nicht nur ein signifikanter Unterschied im PFS und eine deutlich höhere Rate an Patienten, die eine MRD-Negativität erreichen, es konnte überdies bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden.

Auch das Therapieziel der Verbesserung der Symptomatik und Stabilisierung der Lebensqualität wird in Kombination mit Daratumumab erreicht. Ein Vorteil besteht hinsichtlich des Symptoms Fatigue sowie einer deutlichen Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, die eine Verlängerung der Zeit mit niedriger Symptomatik bestätigt sowie in einer stabilen Lebensqualität.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen Substanz zu der Dreifachkombination Bortezomib-Melphalan-Prednison kommt es insgesamt zu keiner geringeren Verträglichkeit. Im Gegenteil zeigt sich sogar ein Vorteil für das Regime mit Daratumumab, da unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen führen, im Behandlungsarm mit Daratumumab statistisch signifikant seltener auftreten, da die Patienten unter weniger peripheren sensorischen Neuropathien leiden. Für die Kombination mit Daratumumab zeigt sich insgesamt ein Nebenwirkungsprofil, welches als gut behandel- und kontrollierbar zu bezeichnen ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Darzalex <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	3.281 bis 3.031
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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. 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: 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	Darzalex <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Beträchtlich	3.281 bis 3.031
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 1-12 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 1-12: 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	Darzalex <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 195.972,05 €  <u>Folgejahre:</u> 79.057,42 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 593.991.283,55 €- 642.984.296,05 €  <u>Folgejahre:</u> 239.623.040,02 €- 259.387.395,02 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 593.991.283,55 €- 642.984.296,05 €
<u>Folgejahre:</u> 239.623.040,02 €- 259.387.395,02 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 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)

Tabelle 1-14: 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	Darzalex <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 195.972,05 €  <u>Folgejahre:</u> 79.057,42 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 593.991.283,55 € - 642.984.296,05 € <u>Folgejahre:</u> 239.623.040,02 € - 259.387.395,02 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 593.991.283,55 €- 642.984.296,05 €
<u>Folgejahre:</u> 239.623.040,02 €- 259.387.395,02 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: 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				
A	Darzalex <sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	<b>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)</b>	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Obergrenze (VISTA): 80.631,13 €	Obergrenze (VISTA): 244.392.955,03 € - 264.550.737,53 €
		<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>		Untergrenze (GIMEMA): 56.033,05 €	Untergrenze (GIMEMA): 169.836.174,55 € - 183.844.437,05 €
		<b>Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison</b>		99.084,50 €	300.325.119,50 € - 325.096.244,50 €
				Obergrenze: 34.782,18 €	Obergrenze: 105.424.787,58 € - 114.120.332,58 €
				Untergrenze: 17.355,60 €	Untergrenze: 52.604.823,60 €- 56.943.723,60 €

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 in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. (Gegenständliches Anwendungsgebiet in Modul 3A)
- 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.
- Darzalex<sup>®</sup> ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener 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.

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 16 mg/kg Daratumumab gemäß Dosierungswochsenschema 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



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> behandelten Patienten zwecks Vermeidung verzögerter Blutproduktbereitstellungen.
- Vor Therapie Typisierung, Screening empfohlen. Bei Notfalltransfusion ungekreuztes AB0/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.