

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
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	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	43
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie ANDROMEDA.....	34
Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie APOLLO	40
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	47
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	48
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	49
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	50

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2L	Zweite Linie
3L	Dritte Linie
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
AL-Amyloidose	Systemische Leichtketten-Amyloidose
ASK	Arzneistoffkatalog
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD38	Cluster of Differentiation 38
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dFLC	Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain)
D-Pd	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
DTT	Dithiothreitol
D-VCd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason
EORTC QLQ-30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Classification of Diseases and Related

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
	Health Problems, 10. Revision, German Modification)
ID	Identifikationsnummer
IgG	Immunglobulin G
iFLC	beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain)
IMiD	Immunmodulator
inkl.	inklusive
IRR	infusionsbedingter Reaktionen (infusion related reaction)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MCS	Psychische Gesundheit (Mental Component Summary)
MOD	Schwere Organschädigung (Major Organ Deterioration)
MRD	Minimal Residual Disease
PCS	Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary)
Pd	Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PI	Proteasom-Inhibitor
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
SF-36v2	Short Form Health Survey 36 Version 2
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
u. a.	unter anderem
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VCd	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason
vs.	versus
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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 1-2) 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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Daratumumab
Handelsname:	Darzalex® 1800 mg Injektionslösung
ATC-Code:	L01XC24
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42515
Pharmazentralnummer (PZN)	16354059
ICD-10-GM-Code	Systemische AL-Amyloidose: Es existiert kein eindeutig dieser Indikation zugeordneter ICD-Code: E85.9. Multiples Myelom: ICD-10 C90
Alpha-ID	Systemische AL-Amyloidose: I129342: AL-Amyloidose I129344: Leichtkettenamyloidose Multiples Myelom: I115395: Anaplastisches Plasmozytom I110218: Bence-Jones-Plasmozytom I21324: Hupert-Krankheit I11396: IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom I21326: Kahler-Buzzolo-Krankheit I21325: Kahler-Krankheit I21323: Malignes Plasmom I116106: Medulläres Plasmozytom I96470: Monostotisches Plasmazellenmyelom I21327: Morbus Kahler I94178: Multipler Plasmazelltumor I21328: Multiples Myelom I21320: Multiples Plasmazellenmyelom I64265: Multiples Plasmozytom I24347: Myelom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I18647: Myelomatose I21329: Myelozytom I116107: Plasmazellmyelom I21321: Reticulosis plasmacellularis I21322: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung
Abkürzungen: AL- Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; ID: Identifikationsnummer; IgG: Immunglobulin G; PZN: Pharmazentralnummer	

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.	Notification date: 23.06.2021	A
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	Notification date: 23.06.2021	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: AL-Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	21.11.2019
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	22.01.2020
Darzalex® 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
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017
Darzalex® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	20.05.2016
Abkürzungen: inkl.: inklusive.	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostizierte AL-Amyloidose	<p>„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: <u>Bortezomib/ Cyclophosphamid/Dexamethason</u>, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/Dexamethason, Lenalidomid/Dexamethason, Melphalan/Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason.</p> <p>Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort, oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionschemotherapie erhalten.“</p>
B	Multiples Myelom	<p>Teilanwendungsgebiet B.1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<p>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</p> <hr/> <p>Teilanwendungsgebiet B.2</p> <p>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder <u>- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</u> oder - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Abkürzungen: AL- Amyloidose: Systemische Leichtketten-Amyloidose.</p>		

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)

Anwendungsgebiet A

Das letzte von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch fand am 8. Oktober 2020 statt (Vorgangsnummern 2020-B-224 und 2020-B-229).

Dort wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet

„Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-(AL-)Amyloidose“ festgelegt.

Wie in der Niederschrift des Beratungsgesprächs dargestellt, folgt der G-BA der Argumentation der Janssen-Cilag GmbH, dass von diesem Anwendungsgebiet ausschließlich Patienten mit systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose umfasst sind. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Daratumumab bezieht sich explizit auf die systemische AL-Amyloidose. Die in der G-BA Beratung für die AL-Amyloidose festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit kongruent mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet „systemische AL-Amyloidose“.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Bortezomib +/- Dexamethason, Bortezomib/ Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason, Lenalidomid/ Dexamethason, Melphalan/ Dexamethason, Lenalidomid/ Melphalan/ Dexamethason.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort, oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine autologe Stammzelltransplantation grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionstherapie erhalten.“

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason.

Anwendungsgebiet B

Für das Anwendungsgebiet B sind gemäß dem Zulassungstext vom 23.06.2021 (Notification date) zwei getrennte Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2 zu betrachten.

Auf Grundlage einer Beratungsanfrage durch Janssen-Cilag GmbH fanden am 14. Oktober 2020 zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2020-B-223 und Beratungsanforderung 2020-B-227) zur Festlegung der zVT für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (im Weiteren: D-Pd) auf Basis der folgenden Anwendungsgebiete statt:

Beratungsanforderung 2020-B-223:

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Beratungsanforderung 2020-B-227:

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Aus den vorliegenden Niederschriften zu den gegenständlichen Beratungsanforderungen 2020-B-223 und 2020-B-227 lassen sich Implikationen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien der zu bewertenden Teilanwendungsgebiete B.1 und B.2 ableiten.

Am 06.07.2021 erfolgte durch den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA eine Anpassung der zVT. Diese kurzfristige Änderung wurde der Janssen-Cilag GmbH erst mit Schreiben vom 13.07.2021, eingegangen am 15.07.2021, postalisch mitgeteilt. Vor diesem Hintergrund war eine abschließende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung des Nutzenbewertungsdossiers vor dessen Einreichung am 20.07.2021 offensichtlich nicht mehr möglich.

Teilanwendungsgebiet B.1

Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Auf Basis des vorläufigen Anwendungsgebietes, welches der Beratungsanforderung 2020-B-223 am 14. Oktober 2020 zugrunde lag, definierte der G-BA für rezidivierte und refraktäre Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI) erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, die folgenden Therapieoptionen als zVT:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Das zu bewertende Teilanwendungsgebiet B.1 umfasst Patienten, die eine vorausgegangene Therapie erhalten haben und sich damit in der zweiten Therapielinie befinden. Die durch den G-BA definierte zVT umfasst grundsätzlich Therapieoptionen für Patienten ab der zweiten Therapielinie, die bereits mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Damit schließt das, der Festlegung der zVT zugrunde liegende Anwendungsgebiet, über die zweite Therapielinie hinaus eine breitere Patientenpopulation ein. Nichtsdestotrotz kann die durch den G-BA festgelegte zVT vollständig auf das zu bewertende Teilanwendungsgebiet B.1 übertragen werden, da die Festlegung der zVT explizit auf Grundlage möglicher Therapieoptionen für Patienten mit mindestens einer Vortherapie erfolgte und damit explizit Therapieoptionen in und ab der zweiten Therapielinie abbildet.

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund der kurzfristigen zVT-Anpassung war eine abschließende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung des Nutzenbewertungsdossiers vor dessen Einreichung am 20.07.2021 offensichtlich nicht mehr möglich.

Teilanwendungsgebiet B.2

Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Auf Basis des vorläufigen Anwendungsgebietes, welches der Beratungsanforderung 2020-B-227 am 14. Oktober 2020 zugrunde lag, definierte der G-BA die folgende zVT:

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

Das der Beratungsanforderung 2020-B-227 zugrunde liegende Anwendungsgebiet spezifiziert abweichend von Teilanwendungsgebiet B.2 erwachsene Patienten mit einem rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom. Die durch den G-BA festgelegte zVT ist trotz dieser Abweichung zum vorläufigen Anwendungsgebiet vollumfänglich auf das Teilanwendungsgebiet B.2 übertragbar.

Die Niederschrift zum gegenständlichen Beratungsgespräch hebt zudem hervor, dass durch die Hinzunahme der Therapieoptionen Pomalidomid und Dexamethason sowie Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und zeigt Daten für den Vergleich gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Vor dem Hintergrund der kurzfristigen zVT-Anpassung war eine abschließende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung des Nutzenbewertungsdossiers vor dessen Einreichung am 20.07.2021 offensichtlich nicht mehr möglich.

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 werden anhand des 1. Datenschnitts der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie ANDROMEDA abgeleitet, in der Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason verglichen wird. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Auswertungen der ITT-Population ohne Zensurierung des Therapiewechsels herangezogen. Das jeweilige Hazard Ratio wird zugrunde gelegt, da sich die Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen unterscheiden.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,53; 1,53]; p=0,7056). Die Daten zum Gesamtüberleben sind unreif. Zum 1. Datenschnitt treten im D-VCd-Arm 27 Ereignisse (13,8 %) und im VCd-Arm 29 Ereignisse (15,0 %) auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Morbidität

Organansprechen und Organprogression

Zeit bis zum kardialen Ansprechen

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum kardialen Ansprechen ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Armes (HR=1,68 [1,12; 2,54]; p=0,0130). Es ergibt sich ein Vorteil im D-VCd-Arm durch die 68 % höhere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wahrscheinlichkeit, ein kardiales Ansprechen zu erreichen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,49 Monate im D-VCd-Arm und wird im VCd-Arm nicht erreicht.

Zeit bis zur kardialen Progression

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur kardialen Progression kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,39; 1,04]; p=0,0705). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zeit bis zum renalen Ansprechen

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum renalen Ansprechen ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Arms (HR=2,37 [1,63; 3,43]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,83 Monate im D-VCd-Arm und 14,78 Monate im VCd-Arm. Es ergibt sich ein Vorteil im D-VCd-Arm durch die ca. 2,4-fache erhöhte Wahrscheinlichkeit eines renalen Ansprechens, das mit einem um 11,95 Monate früheren renalen Ansprechen im Vergleich zum VCd-Arm einhergeht.

Zeit bis zur renalen Progression

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur renalen Progression ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Arms (HR=0,51 [0,29; 0,90]; p=0,0208). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil für den D-VCd-Arm durch die Reduktion des Risikos, eine renale Progression zu erleiden, um 49 %.

Zeit bis zu einer schweren Organschädigung (MOD)

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur schweren Organschädigung ausschließlich bzgl. des Log-rank Testes ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (log-rank p=0,0203; HR=0,12 [0,01; 1,01]; p=0,0508). Der Median wird für diesen Endpunkt in beiden Studienarmen nicht erreicht.

EQ-5D VAS

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Arms (HR=1,69 [1,13; 2,54]; p=0,0105). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Im Vergleich zum VCd-Arm haben Patienten im D-VCd-Arm eine 69 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare Verbesserung des mit einer visuellen Analogskala gemessenen Gesundheitszustandes zu erreichen.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Dyspnoe Verbesserung \geq MCID 10 Punkte ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Arms

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(HR=1,42 [1,02; 1,99]; p=0,0392). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,69 Monate im D-VCd-Arm und wird im VCd-Arm nicht erreicht. Die Patienten im D-VCd-Arm haben im Vergleich zum VCd-Arm eine 42 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare Verbesserung der Dyspnoe zu erreichen.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Dyspnoe Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Arms (HR=0,62 [0,45; 0,84]; p=0,0023). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,26 Monate im D-VCd-Arm und 3,78 Monate im VCd-Arm. Das Risiko, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare Verschlechterung einer Dyspnoe zu erleiden, ist im D-VCd-Arm um 38 % reduziert im Vergleich zum Kontrollarm.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in den anderen Symptomskalen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

EORTC QLQ Einzelitem Kribbeln an den Händen und Füßen

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Kribbeln an Händen und Füßen Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Arms (HR=0,71 [0,52; 0,97]; p=0,0328). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,26 Monate im D-VCd-Arm und 8,21 Monate im VCd-Arm.

In der Analyse des Endpunktes Kribbeln an Händen und Füßen Verbesserung \geq MCID 10 Punkte und den anderen Einzelitems zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zeit bis zum Erreichen des CHR (ergänzend dargestellt)

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Erreichen des CHR ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Arms (HR=2,48 [1,68; 3,66]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,86 Monate im D-VCd-Arm und 5,62 Monate im VCd-Arm.

Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ergänzend dargestellt)

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Erreichen der iFLC<ULN ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Arms (HR=3,54 [2,64; 4,75]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,76 Monate im D-VCd-Arm und wird im VCd-Arm nicht erreicht.

Zeit bis zum Erreichen der iFLC \leq 20 mg/l (ergänzend dargestellt)

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Erreichen der iFLC \leq 20 mg/l ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Arms (HR=5,63 [3,90; 8,13]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,91 Monate im D-VCd-Arm und wird im VCd-Arm nicht erreicht.

Zeit bis zum Erreichen der dFLC<10 mg/l (ergänzend dargestellt)

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Erreichen des dFLC<10 mg/l ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Arms

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(HR=2,90 [2,11; 3,97]; $p<0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,94 Monate im D-VCd-Arm und wird im D-VCd-Arm nicht erreicht.

Zeit bis zum hepatischen Ansprechen und Zeit bis zur hepatischen Progression (ergänzend dargestellt)

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum hepatischen Ansprechen kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,33 [0,24; 22,78]; $p=0,4674$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,49 Monate im D-VCd-Arm und wird im VCd-Arm nicht erreicht.

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur hepatischen Progression kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,21; 8,98]; $p=0,7418$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC-QLQ C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen***

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des D-VCd-Arms in der Zeit bis zur Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes (HR=1,53 [1,10; 2,13]; $p=0,0121$) und in der Zeit bis zur Verschlechterung der Emotionalen Funktion (HR=0,69 [0,50; 0,97]; $p=0,0316$). Es zeigt sich ein Vorteil im D-VCd-Arm durch die 53 % höhere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes. Patienten im D-VCd-Arm erreichen ca. neun Monate früher eine Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes.

In den anderen Funktionsskalen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SF-36v2

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich in den SF-36v2 Summenskalen MCS und PCS keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung und der Zeit bis zur Verschlechterung zwischen den Studienarmen.

Verträglichkeit***Gesamtraten der Verträglichkeit***

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich in der Analyse der Endpunkte Jegliche UE (HR=1,15 [0,93; 1,42]; $p=0,1913$), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR=1,01 [0,78; 1,32]; $p=0,9093$), Schwerwiegende UE (HR=1,01 [0,73; 1,41]; $p=0,9428$), UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) (HR=1,04 [0,54; 2,01]; $p=0,8945$) und UE, die zum Therapieabbruch führen (alle

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapiekomponenten) (HR=0,84 [0,30; 2,31]; p=0,7333) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene von SOC und PT

Es werden diejenigen SOC und PT dargestellt, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ein signifikanter Unterschied zuungunsten des D-VCd-Arms (HR=1,99 [1,37; 2,91]; p=0,0003) einzig in der Kategorie Jegliche UE. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend. Die häufigsten berichteten Jeglichen UE betreffen die PT Ausschlag, Erythem und Pruritus, sie sind aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen. In beiden Studienarmen kommt es zu je einem Therapieabbruch (≥ 1 Therapiekomponente), im D-VCd-Arm in dem PT Alopezie und im VCd-Arm in dem PT Pruritus.

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ein signifikanter Unterschied zuungunsten des D-VCd-Arms (HR=1,53 [1,07; 2,18]; p=0,0183) einzig in der Kategorie Jegliche UE. Die Ereignisse sind mit einer Ausnahme im D-VCd-Arm nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend. Die häufigsten berichteten Jeglichen UE betreffen die PT Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie, Muskuläre Schwäche und das PT Schmerz in einer Extremität. Diese Jeglichen UE sind aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Studienarmen. Es kommt im D-VCd-Arm zu zwei Therapieabbrüchen (mindestens ≥ 1 Therapiekomponente) in dem PT Muskuläre Schwäche und im VCd-Arm zu einem Therapieabbruch (≥ 1 Therapiekomponente) in dem PT Schmerz in einer Extremität.

PT Husten mit Auswurf

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in dem PT Husten mit Auswurf ein signifikanter Unterschied zuungunsten des D-VCd-Arms in der Zeit bis zum Ereignis (HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409) in der Kategorie Jegliche UE. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nicht zum Therapieabbruch.

PT Tremor

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in dem PT Tremor ein signifikanter Unterschied zuungunsten des D-VCd-Arms in der Zeit bis zum Ereignis (HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414) in der Kategorie Jegliche UE. Die Ereignisse sind nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nicht zum Therapieabbruch.

PT Hypokaliämie

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in dem PT Hypokaliämie ein signifikanter Unterschied zugunsten des D-VCd-Arms bei der Zeit bis zum Ereignis (HR=0,27 [0,07; 1,00]; p=0,0495) in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Kategorie Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Die Ereignisse führen nicht zum Therapieabbruch.

UE von besonderem Interesse

Es werden diejenigen UE von besonderem Interesse dargestellt, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert $< 0,05$).

UE von besonderem Interesse - Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion assoziiert mit Daratumumab (Infusionsreaktionen genannt)

Die UE von besonderem Interesse - Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion assoziiert mit Daratumumab (Infusionsreaktionen genannt) werden in der Studie ANDROMEDA nur im D-VCd-Arm erfasst, da nur in diesem Arm Injektionen verabreicht wurden. Unter dem Begriff Infusionsreaktionen werden systemische Reaktionen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Daratumumab berichtet. In der Analyse des Endpunktes Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen zeigen sich im D-VCd-Arm 14 Ereignisse (7,3 %). Es handelt sich ausschließlich um nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Ereignisse. Sie sind gut behandelbar und führen nicht zu Therapieabbrüchen. Bei 12 der 14 Patienten treten die Ereignisse bei der ersten Injektion auf, bei zwei Patienten bei der zweiten Injektion. Bei drei Patienten treten sie zu einem späteren Zeitpunkt auf.

UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab

Die UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab werden in der Studie ANDROMEDA nur im D-VCd-Arm berichtet, da sie nur in diesem auftreten können. In der Analyse des Endpunktes Jegliche UE - UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle assoziiert mit Daratumumab zeigen sich im Behandlungsarm 21 Ereignisse (10,9 %). Nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende lokale Reaktionen sind bekannte unerwünschte Nebenwirkungen der Injektion von Daratumumab. Die häufigste lokale Reaktion ist eine leichtgradige Rötung bei 10 Patienten. Die lokalen Reaktionen führen nicht zu Therapieabbrüchen.

UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen

In der Studie ANDROMEDA zeigt sich in der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen ein signifikanter Unterschied zuungunsten des D-VCd-Arms (HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045) einzig in der Kategorie Jegliche UE. Bei den meisten Blutungen handelt es sich in beiden Studienarmen um Schweregrad 1. Das Auftreten einzelner PTs ist in beiden Studienarmen gering. Am häufigsten berichtet werden im D-VCd-Arm die PT Kontusion und die PT Epistaxis.

Anwendungsgebiet B

Teilanwendungsgebiet B.1

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zVT liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Teilanwendungsgebiet B.2

Die Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason werden im Teilanwendungsgebiet B.2 „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“ aus den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie APOLLO abgeleitet. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Für die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Ergebnisse der 3L+ ITT Population des 1. Datenschnitts, der im Statistischen Analyseplan präspezifizierten 1. Interimsanalyse, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für die Nutzenkategorie Verträglichkeit werden die Ergebnisse der Safety 3L+ Population des 2. Datenschnitts, einem von der FDA angeforderten 120-Tage Sicherheitsdatenschnitt, als reifste und belastbarste verfügbare Daten zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das jeweilige Hazard Ratio wird zugrunde gelegt, da sich die Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen unterscheidet.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,55; 1,29]; p=0,4328). Im Behandlungsarm zeigen sich 41 Ereignisse (30,4 %) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (34,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die vorliegende Datenlage erlaubt zum Zeitpunkt der Zulassung und Dossiererstellung keine belastbare Aussage zur Veränderung des Gesamtüberlebens unter D-Pd. Belastbare Evidenz zum Gesamtüberleben kann im Rahmen späterer Datenschnitte der Studie APOLLO erwartet werden.

Morbidität

Zeit bis zur symptombegleiteten Progression

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd. Das Risiko eines Progressions-Events, welches mit einer myelomassoziierten, patientenrelevanten Symptomatik einhergeht, ist unter Behandlung mit D-Pd um 37 % geringer als unter Behandlung mit Pd (HR= 0,63 [0,46; 0,87]; p=0,0046). Die mediane Zeit bis zur symptombegleiteten Progression kann unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd beinahe verdoppelt werden (16,70 Monate vs. 9,26 Monate).

Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd (HR=0,62 [0,44; 0,88]; p=0,0077). Das Risiko aufgrund drohender Symptome eine nachfolgende Antimyelomtherapie beginnen zu müssen, ist unter Behandlung mit D-Pd 38 % niedriger als unter Behandlung mit Pd. Die mediane Zeit bis zur Einleitung einer nachfolgenden Therapie kann unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd verdoppelt werden (23,23 Monate vs. 11,83 Monate).

EQ-5D VAS

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 7 Punkten und 10 Punkten wie auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen D-Pd und Pd.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt sowohl unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten als auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit D-Pd gegenüber der Behandlung mit Pd im Hinblick auf die Verschlechterung finanzieller Schwierigkeiten. Für alle weiteren Symptomskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die unmittelbare Patientenrelevanz von finanziellen Schwierigkeiten als myelomassoziiertes Symptom ist im Rahmen des deutschen Versorgungskontexts nicht gegeben, daher wird die zugehörige Symptomskala nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt sowohl unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten als auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten für keine der Symptomskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Progressionsfreies Überleben

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd. Das Risiko einer Progression ist unter Behandlung mit D-Pd 39 % geringer als unter Behandlung mit Pd (HR=0,61 [0,45; 0,83]; p=0,0019). Die mediane Zeit bis zur Progression kann unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd verdoppelt werden (12,42 Monate vs. 6,54 Monate). Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie handelt.

MRD-Negativitätsrate

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt für alle drei zugrunde gelegten Schwellenwerte der MRD-Negativität statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit D-Pd im Vergleich zur Behandlung mit Pd. Die Wahrscheinlichkeit den MRD-Negativitätsstatus (Schwellenwert 10^{-4} und Schwellenwert 10^{-5}) zu erreichen ist unter Behandlung mit D-Pd mehr als viermal so hoch wie unter Behandlung mit Pd. MRD-Negativität unter Zugrundelegung des Schwellenwertes 10^{-6} wird unter Behandlung mit D-Pd von 6 Patienten erreicht, unter Behandlung mit Pd von keinem Patienten. Die Ergebnisse zum Endpunkt MRD-Negativitätsrate werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern ergänzend dargestellt, da es sich um einen bedeutenden klinischen Endpunkt handelt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen***

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten wie auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten weder für die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand noch für eine der Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-Pd und Pd.

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen

In der Studie APOLLO zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten wie auch unter Berücksichtigung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten für keine der Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-Pd und Pd.

Verträglichkeit***Gesamtraten der Verträglichkeit***

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten in den Gesamtraten von jeglichen UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegenden UE, UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd.

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT*SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**PT Leukopenie*

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Leukopenien der Kategorien jegliche UE und schwere UE (CTCAE ≥ 3) unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen und sind bekannt und gut behandelbar.

PT Lymphopenie

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Lymphopenien der Kategorie schwere UE (CTCAE ≥ 3) unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen und sind bekannt und gut behandelbar.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen der Kategorie jegliche UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden jegliche UE nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

PT Pneumonie

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Pneumonien der Kategorien schwere UE (CTCAE ≥ 3) und schwerwiegende UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen und sind bekannt und gut behandelbar.

UE von besonderem Interesse

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die im Statistischen Analyseplan der Studie APOLLO präspezifizierten, folgenden UE von besonderem Interesse dargestellt und diskutiert:

- Infusionsreaktionen
- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Sekundärmalignome

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergänzend dazu erfolgt eine Diskussion folgender weiterer UE von besonderem Interesse:

- Zytopenie (PT-Aggregation)
- Pneumonie (PT-Aggregation)
- Blutungen (SMQ exkl. Laborbegriffen)
- Infektionen durch opportunistische Erreger (PT-Aggregation)
- Virale Infektionen (PT-Aggregation)

Es werden diejenigen UE von besonderem Interesse dargestellt, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert <0,05).

UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Infusionsreaktionen der Kategorie jegliche UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden jegliche UE nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. In den übrigen Kategorien zeigt sich kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von Infusionsreaktionen.

UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

In der Studie APOLLO zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) der Kategorie jegliche UE unter Behandlung mit D-Pd im Vergleich zu Pd. Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden jegliche UE nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. In den übrigen Kategorien zeigt sich kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC).

Geben Sie in Tabelle 1-7 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostizierte AL-Amyloidose	ja
B.1	Multiples Myelom, eine vorherige Therapie	nein
B.2	Multiples Myelom, mindestens zwei vorherige Therapien	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden benannt. Die in der Studie ANDROMEDA verwendete zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Kombination VCd. Der Zusatznutzen wird daher für Patienten in der Zielpopulation abgeleitet, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind.

Die Eignung der Teilnehmer der Studie ANDROMEDA für eine Behandlung mit VCd ist gegeben: Die Studienteilnehmer sind aufgrund ihres Allgemeinzustandes und hinsichtlich der Schwere des Herzfalls für eine Dreifachkombinationstherapie geeignet. Die Gabe von Bortezomib ermöglicht eine schnelle Leichtkettenreduktion, was bei den Patienten in der Studie ANDROMEDA mit im Median zwei beteiligten Organen zur Verbesserung der Organfunktion und der Lebenserwartung zielführend ist. Eine Bortezomib-basierte Therapie wird für die in der Studie ANDROMEDA eingeschlossenen transplantationsgeeigneten und -ungeeigneten Patienten als Erstlinientherapie empfohlen. Durch den Ausschluss sowohl von Patienten mit Grad 1 schmerzhafter oder Grad 2 sensorischer peripherer Neuropathie, als auch von Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Kontraindikationen gegen Bortezomib, welche laut Fachinformation u. a. schwere Neuropathien umfassen, aus der Studie ANDROMEDA stehen keine Kontraindikationen der Gabe von Bortezomib entgegen. Aufgrund des Bedarfs einer schnellen Leichtkettenreduktion durch eine Bortezomib-basierte Therapie und der Notwendigkeit auf eine Melphalan-basierte Therapie zu verzichten, um die Möglichkeit einer Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT als Folgetherapie nach der Studie ANDROMEDA zu erhalten, ist die Kombination VCd unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden die geeignete medikamentöse Dreifachkombination im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilnehmer der Studie ANDROMEDA. Die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA ist somit VCd geeignet.

Mortalität

In der Studie ANDROMEDA ergibt sich für den D-VCd-Arm in der Nutzenkategorie **Mortalität** gegenüber der Vergleichstherapie VCd **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Studie ANDROMEDA haben Patienten im D-VCd-Arm eine ca. 2,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine Normalisierung des Spiegels der freien Leichtketten, gemessen als komplettes hämatologisches Ansprechen, zu erreichen. Diese führt dazu, dass Patienten im D-VCd-Arm ca. 2,8 Monate früher als Patienten im VCd-Arm eine solche Normalisierung erreichen. Die Hinzunahme von Daratumumab reduziert damit signifikant die Ursache der Organschäden. Dieser Vorteil zeigt sich direkt an den Organen, indem der D-VCd-Arm die Wahrscheinlichkeit eines kardialen Ansprechens um 68 % und die eines renalen Ansprechens um das ca. 2,4-fache erhöht und die Zeit bis zum renalen Ansprechen um 11,95 Monate verkürzt. Das Risiko einer renalen Progression wird im D-VCd-Arm um 49 % reduziert.

Die oben beschriebene Verbesserung der Herzfunktion äußert sich für den Patienten in einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren Verbesserung der Dyspnoe und einem reduzierten Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung der Dyspnoe im D-VCd-Arm. Die Patienten im Behandlungsarm erreichen früher eine Verbesserung und die Zeit, bis eine klinisch relevante Verschlechterung der Dyspnoe eintritt, wird im D-VCd-Arm um ca. 17,5 Monate verlängert. Zudem reduziert sich das Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung eines Kribbelns an Händen und Füßen im D-VCd-Arm um 29 % und es verlängert sich die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung eines Kribbelns an Händen und Füßen um vier Monate. Die Symptome, die die Patienten zeigen, sind abhängig von der individuellen Organbeteiligung und tragen gemeinsam zu dem vom Patienten auf einer visuellen Analogskala beschriebenen Gesundheitszustand bei: die Patienten im D-VCd-Arm haben im Vergleich zum VCd-Arm eine um 69 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes zu erreichen.

In der Gesamtschau der **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich in der Studie ANDROMEDA ein konsistentes Bild mit Vorteilen im D-VCd-Arm sowohl in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik. Sowohl das Organansprechen als auch die Organprogression werden von einem unabhängigen, als verblindet geltenden Bewertungsgremium bestimmt. Das Verzerrungspotential ist für diese Endpunkte niedrig. Vor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dem Hintergrund der als verblindet geltenden Erhebung der Zeit bis zum kardialen Ansprechen, der Zeit bis zum renalen Ansprechen und der Zeit bis zur renalen Progression und der konsistenten Ergebnisse zwischen den verblindet erhobenen organbezogenen Endpunkten als auch von unverblindet erhobener patientenberichteter Symptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit, die der Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis entspricht. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, aus der sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine eingeschränkte Organfunktion kann mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Hierzu wurde bei neu diagnostizierten AL-Amyloidose-Patienten eine signifikant schlechtere durchschnittliche Lebensqualität zu Baseline als bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebsarten und eine ähnlich niedrige Lebensqualität wie bei Hospizpatienten gezeigt.

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in der Nutzenkategorie Lebensqualität zugunsten des D-VCd-Arms, welche das konsistente Bild aus den Vorteilen in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik fortsetzen.

Es zeigt sich in der Studie ANDROMEDA ein Vorteil im D-VCd-Arm durch die 53 % höhere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes. Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab erreichen ca. neun Monate früher eine Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes.

Diese Ergebnisse werden durch die Stabilisierung der Emotionalen Funktion bestätigt: In der Studie ANDROMEDA ergibt sich ein Vorteil im D-VCd-Arm durch die Reduktion des Risikos, eine klinisch relevante, vom Patienten spürbare Verschlechterung der Emotionalen Funktion zu erleiden, um 31 % und durch die Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung um ca. ein Jahr.

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich für den D-VCd-Arm in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** Vorteile in den Skalen Allgemeiner Gesundheitszustand und Emotionale Funktion, die im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch ist die Ergebnissicherheit für die Endpunkte der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität mäßig, woraus sich für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein Anhaltspunkt ergibt. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich in den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In dem PT Hypokaliämie zeigt sich in der Studie ANDROMEDA ein Vorteil in Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den D-VCd-Arm.

Dem gegenüber stehen in der Studie ANDROMEDA Nachteile in Jeglichen UE für die UE von besonderem Interesse Infusionsreaktionen, Lokale Reaktionen an der Einstichstelle und SMQ Blutungen sowie die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Tremor und das PT Husten mit Auswurf. All diesen unerwünschten Ereignissen ist gemein, dass sie bereits bekannt sind. Für keines der aufgeführten unerwünschten Ereignisse sind statistisch signifikante Unterschiede mit Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegende UE oder UE, die zum Therapieabbruch führen, berichtet. Nur in Einzelfällen werden solche Schweregrade für einen der Studienarme berichtet. Bei den genannten SOC und PT kommt es ausschließlich in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu je einem Therapieabbruch (≥ 1 Therapiekomponente) in den Studienarmen und in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu zwei Therapieabbrüchen (≥ 1 Therapiekomponente) im D-VCd-Arm im Vergleich zu einem Therapieabbruch im VCd-Arm.

Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und von VCd. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse in den SOC und PT sind in aller Regel nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nur in Ausnahmefällen zu Therapieabbrüchen.

Die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu VCd führt zu keinen klinisch relevanten zusätzlichen Nebenwirkungen. Es zeigt sich in der Studie ANDROMEDA **kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden** in der **Nutzenkategorie Verträglichkeit**.

Gesamtschau

Die nachfolgende Tabelle 1-8 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von D-VCd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie ANDROMEDA zusammen. Eine Darstellung der Effektschätzer inklusive 95 %-KI und p-Wert erfolgt für signifikante patientenrelevante und ergänzend dargestellte Endpunkte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie ANDROMEDA

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,90 [0,53; 1,53]; p=0,7056
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum kardialen Ansprechen
7,49 vs. NA Monate HR=1,68 [1,12; 2,54]; p=0,0130
Zeit bis zur kardialen Progression
NA vs. NA Monate HR=0,63 [0,39; 1,04]; p=0,0705
Zeit bis zum renalen Ansprechen
2,83 vs. 14,78 Monate HR=2,37 [1,63; 3,43]; p<0,0001
Zeit bis zur renalen Progression
NA vs. NA Monate HR=0,51 [0,29; 0,90]; p=0,0208
Zeit bis zu einer schweren Organschädigung (MOD)
NA vs. NA Monate HR=0,12 [0,01; 1,01], p=0,0508
EQ-5D VAS – Verbesserung >= Schwellenwert 15 Punkte
NA vs. NA Monate HR=1,69 [1,13; 2,54]; p=0,0105
EQ-5D VAS – Verschlechterung >= Schwellenwert 15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe - Verbesserung >= MCID 10 Punkte
9,69 vs. NA Monate HR=1,42 [1,02; 1,99]; p=0,0392

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe - Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
21,26 vs. 3,78 Monate HR=0,62 [0,45; 0,84]; p=0,0023
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen- Verbesserung/Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ Einzelitem Kribbeln an den Händen und Füßen - Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
12,26 vs. 8,21 Monate HR=0,71 [0,52; 0,97]; p=0,0328
Weitere EORTC QLQ Einzelitems - Verbesserung /Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Zeit bis zum Erreichen des CHR (ergänzend dargestellt)
2,86 vs. 5,62 Monate HR=2,48 [1,68; 3,66]; p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC <ULN (ergänzend dargestellt)
0,76 vs. NA Monate HR=3,54 [2,64; 4,75]; p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der iFLC \leq20 mg/l (ergänzend dargestellt)
1,91 vs. NA Monate HR=5,63 [3,90; 8,13]; p<0,0001
Zeit bis zum Erreichen der dFLC <10 mg/l (ergänzend dargestellt)
1,94 vs. NA Monate HR=2,90 [2,11; 3,97]; p<0,0001
Zeit bis zum hepatischen Ansprechen (ergänzend dargestellt)
9,49 vs. NA Monate HR=2,33 [0,24; 22,78]; p=0,4674
Zeit bis zur hepatischen Progression (ergänzend dargestellt)
NA vs. NA Monate HR=1,37 [0,21; 8,98]; p=0,7418
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte
7,82 vs. 16,79 Monate HR=1,53 [1,10; 2,13]; p=0,0121

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
17,61 vs. 4,99 Monate HR=0,69 [0,50; 0,97]; p=0,0316
EORTC QLQ-C30 weitere Funktionsskalen – Verbesserung/ Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
SF-36v2 PCS – Verbesserung/ Verschlechterung \geq Schwellenwert 10,05 Punkte SF-36v2 MCS – Verbesserung/ Verschlechterung \geq Schwellenwert 10,80 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
0,10 vs. 0,18 Monate HR=1,15 [0,93; 1,42]; p=0,1913
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3)
3,61 vs. 3,48 Monate HR=1,01 [0,78; 1,32]; p=0,9093
Schwerwiegende UE
NA vs. NA Monate HR=1,01 [0,73; 1,41]; p=0,9428
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch \geq1 Therapiekomponente)
NA vs. NA Monate HR=1,04 [0,54; 2,01]; p=0,8945
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,84 [0,30; 2,31]; p=0,7333
UE von besonderem Interesse
<i>Infusionsreaktionen</i> <i>Jegliche UE</i> 7,3%
<i>Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> <i>Jegliche UE</i> 10,9%
<i>SMQ Blutungen</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR=1,99 [1,24; 3,19]; p=0,0045

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANDROMEDA (D-VCd vs. VCd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (14.02.2020)
Sonstige statistisch signifikante UE
SOC <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> Jegliche UE 14,85 vs. NA Monate HR=1,99 [1,37; 2,91]; p=0,0003
SOC <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> Jegliche UE NA vs. NA Monate HR=1,53 [1,07; 2,18]; p=0,0183
PT <i>Tremor</i> Jegliche UE NA vs. NA Monate HR=4,86 [1,06; 22,24]; p=0,0414
PT <i>Husten mit Auswurf</i> Jegliche UE NA vs. NA Monate HR=8,64 [1,09; 68,30]; p=0,0409
PT <i>Hypokaliämie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA Monate HR=0,27 [0,07; 1,00]; p=0,0495
Abkürzungen: CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dFLC: Differenz zwischen den iFLC und den uFLC (difference between involved and uninvolved Free Light Chain); D-VCd: Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; iFLC: beteiligte freie Leichtketten (involved Free Light Chain); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MCS: Psychische Gesundheit (Mental Component Summary); MOD-PFS: Schwere Organschädigung-Progressionsfreies Überleben (Major Organ Deterioration-Progression Free Survival); NA: Nicht verfügbar; PCS: Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SF-36v2: Short Form Health Survey 36 Version 2; UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); VCd: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; vs: versus.

Die Ergebnisse der Studie ANDROMEDA zeigen für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd ein konsistentes Bild mit klaren Vorteilen in der Morbidität und Lebensqualität ohne klinisch relevante Nachteile in der Verträglichkeit durch die Hinzunahme von Daratumumab. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich folgendes Bild:

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich konsistente Vorteile im D-VCd-Arm sowohl in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigen sich für den D-VCd-Arm Vorteile in den Skalen Allgemeiner Gesundheitszustand und Emotionale Funktion, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich keine klinisch relevanten zusätzlichen Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Daratumumab. Das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und von VCd wird bestätigt. Es ergibt sich in der Studie ANDROMEDA in der **Nutzenkategorie Verträglichkeit kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden**.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind.

Anwendungsgebiet B

Teilanwendungsgebiet B.1

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zVT liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Teilanwendungsgebiet B.2

Mortalität

Für die bewertungsrelevante 3L+ Population des Teilanwendungsgebietes B.2 „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“ können anhand der aktuell vorliegenden Evidenz keine belastbaren Aussagen zum Gesamtüberleben abgeleitet werden. Daher ist für die Nutzenkategorie Mortalität **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität, dass die Behandlung mit D-Pd die Bedrohung durch schwerwiegende Symptome, welche die Einleitung einer nachfolgenden Antimyelomtherapie notwendig macht, signifikant hinauszögert. Dabei manifestiert sich der Vorteil der Verzögerung der Krankheitssymptomatik bereits zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeitpunkt der Krankheitsprogression, welche unter Therapie mit D-Pd nachweislich seltener von myelomassozierten, patientenrelevanten Symptomen begleitet wird. Unterstützend zeigt sich im Hinblick auf sämtliche Ansprechparameter die signifikante Überlegenheit von D-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegenden Ergebnisse stellen einen therapeutischen Nutzen im beträchtlichen Ausmaß dar, weil das Auftreten schwerwiegender und bedrohlicher Symptome verhindert oder hinausgezögert wird. Angesichts der mäßigen Ergebnissicherheit aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene kann jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Für das bewertungsrelevante Teilanwendungsgebiet B.2 „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“ ergibt sich für die Nutzenkategorie Morbidität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die in der Studie APOLLO berichteten Endpunkte der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität sind mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert. Für die patientenberichteten Endpunkte kann eine potenziell informative Zensurierung nicht ausgeschlossen werden, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Für die eingeschlossenen Endpunkte lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen, daher ist für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Verträglichkeit

Weder auf Basis der Gesamtraten der Verträglichkeit noch auf Basis der UE von besonderem Interesse lassen sich statistisch signifikante Unterschiede feststellen. Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab und sind im Allgemeinen gut behandelbar. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse in den SOC und PT sind in aller Regel nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nur in Ausnahmefällen zu Therapieabbrüchen. Auch bei der detaillierten Betrachtung der UE auf Ebene der schweren und schwerwiegenden SOC und PT, zeigen sich mit der Leukopenie, Lymphopenie und Pneumonie im D-Pd-Arm drei signifikant gehäuft auftretende PT, die allesamt dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab zuzuordnen sind und in der Studie APOLLO nicht zu Therapieabbrüchen geführt haben. Daher resultiert für die Nutzenkategorie Verträglichkeit **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.

Gesamtschau

Die nachfolgende Tabelle 1-9 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von D-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit unter Berücksichtigung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorliegenden Evidenz der Studie APOLLO zusammen. Eine Darstellung der Effektschätzer inklusive 95 %-KI und p-Wert erfolgt für signifikante patientenrelevante und ergänzend dargestellte Endpunkte.

Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie APOLLO

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie APOLLO (D-Pd vs. Pd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt (21.07.2020)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,84; 95 %-KI [0,55; 1,29]; p=0,4319
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Zeit bis zur symptombegleiteten Progression
16,70 vs. 9,26 Monate HR=0,63; 95 %-KI: [0,46; 0,87]; p=0,00493
Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie
23,23 vs. 11,83 Monate HR=0,62; 95 %-KI: [0,44; 0,88]; p=0,0077
EQ-5D VAS
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
Progressionsfreies Überleben (ergänzend dargestellt)
12,42 vs. 6,54 Monate HR=0,61; 95 %-KI: [0,45; 0,83]; p=0,0019
MRD-Negativität (ergänzend dargestellt)
8,9 % vs. 2,2 % RR=4,08; 95 %-KI: [1,18; 14,13], p=0,0267

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt (15.11.2020)
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
0,26 vs. 0,25 Monate HR=1,10; 95 %-KI [0,86; 1,42]; p=0,4518
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
0,69 vs. 0,72 Monate HR=1,21; 95 %-KI [0,93; 1,57]; p=0,1590
Schwerwiegende UE
0,26 vs. 0,25 Monate HR=1,20; 95 %-KI [0,84; 1,72]; p=0,3202
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)
13,60 vs. 14,88 Monate HR=1,81; 95 %-KI [0,62; 5,27]; p=0,2738
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,34; 95 %-KI [0,06; 2,02]; p=0,2378
UE von besonderem Interesse
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i> 3,02 vs. 5,19 Monate HR=1,38; 95 %-KI [1,02; 1,87]; p=0,0355)
<i>PT Leukopenie</i> <i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i> NA vs. NA Monate HR=1,84; 95 %-KI [1,03; 3,29]; p=0,0389)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p><i>PT Leukopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR=2,97; 95 %-KI [1,26; 7,03]; p=0,0132)</p>
<p><i>PT Lymphopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR=5,76; 95 %-KI [1,69; 19,66]; p=0,0052)</p>
<p><i>PT Pneumonie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR=2,24; 95 %-KI [1,02; 4,92]; p=0,0438)</p>
<p><i>PT Pneumonie</i> <i>Schwerwiegende UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,21; 95 %-KI [1,04; 4,66]; p=0,0379)</p>
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myeloma Module 20, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NA: Nicht verfügbar, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>

Für das bewertungsrelevante Teilanwendungsgebiet B.2 „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“, kann anhand der vorliegenden Evidenz der Studie APOLLO für D-Pd im Hinblick auf die Verhinderung schwerer bzw. schwerwiegender Symptome eine bislang nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens nachgewiesen werden. Angesichts der mäßigen Ergebnissicherheit aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene kann jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Die unerwünschten Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab, sind im Allgemeinen gut behandelbar und führen daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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, Cyclophosphamid und Dexamethason kommen alle erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose als Zielpopulation in Betracht.

Anwendungsgebiet B

Teilanwendungsgebiet B.1

Für die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason kommen alle erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren als Zielpopulation in Betracht.

Teilanwendungsgebiet B.2

Für die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason kommen alle erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

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

Die Patienten mit AL-Amyloidose haben einen hohen medizinischen Bedarf an einer zugelassenen, wirksamen, die Lebensqualität verbessernden, verträglichen Therapie, da zur Behandlung der AL-Amyloidose bisher keine medikamentöse Therapie zugelassen ist.

Sowohl bei der AL-Amyloidose als auch beim Multiplen Myelom sind die abnormen Plasmazellen die Ursache der Erkrankung. Daher werden die Behandlungsregime zur Therapie des Multiplen Myeloms in modifizierter Form auch in der AL-Amyloidose eingesetzt. Für die Patienten ist der Zugang zu einer Therapie für die AL-Amyloidose bisher durch die Notwendigkeit eines Einzelfallantrags bei der Krankenkasse erschwert, was in Anbetracht der Dringlichkeit des Therapiebeginns bei manchen Patienten ein Problem im Hinblick auf die Vermeidung irreversibler Organschäden darstellen kann.

Die Erkrankung AL-Amyloidose ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft unheilbar und potenziell tödlich. Durch den Off-Label Einsatz der Therapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms wurden im vergangenen Jahrzehnt Fortschritte im Gesamtüberleben der AL-Amyloidose-Patienten erreicht: das 4-Jahres-Überleben der Patienten, die keine ASZT erhalten, konnte von ehemals 16 % im Zeitraum 2000 bis 2004 auf 38 % im Zeitraum 2010 bis 2014 erhöht werden. Aufgrund der weiterhin schlechten Prognose werden wirksame und auch zugelassene Therapieansätze benötigt.

Die medikamentösen Therapien sollten eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten bewirken, denn diese führt zu einer Verbesserung der Organfunktion und später zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Da die eingeschränkte Organfunktion mit einer großen Symptomlast und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann, ist die Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität ebenfalls ein wichtiges Therapieziel.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

Daratumumab bindet als humaner monoklonaler Antikörper spezifisch an CD38, das als transmembranöses Oberflächenprotein auf den klonalen Plasmazellen der AL-Amyloidose exprimiert wird. Durch sechs unterschiedliche Wirkweisen führt die Bindung von Daratumumab dazu, dass diese klonalen Plasmazellen angegriffen werden und die klonale Plasmazelle eradiziert wird, was zu einer Reduktion der amyloid-bildenden Leichtketten führt. Somit steht mit Daratumumab erstmals eine kausale und zugelassene Therapie für die Behandlung der AL-Amyloidose zur Verfügung.

Verbesserung der Organfunktion als Voraussetzung für eine Verlängerung der Lebenserwartung

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist in der Indikation AL-Amyloidose die Folge einer Verbesserung der Organfunktion, welche durch eine schnelle und tiefgreifende Reduktion der amyloidogenen Leichtketten erreicht wird. Die Verbesserung der kardialen Funktion ist dabei von besonderer Bedeutung, da ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Organschäden am größten ist. Der Zusammenhang zwischen kardialen Ansprechen und dem Gesamtüberleben konnte in mehreren Studien mit AL-Amyloidose-Patienten belegt werden. Mit einem renalen Ansprechen geht zudem eine Verzögerung der Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit einher.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ANDROMEDA zeigen, dass die zusätzliche Gabe von Daratumumab zur Kombination Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCd) zu einer deutlichen Verbesserung hinsichtlich der Normalisierung der toxischen Leichtketten führt.

Es zeigt sich in der Studie ANDROMEDA durch die Hinzunahme von Daratumumab eine Verbesserung des kardialen und renalen Ansprechens und eine Verringerung des Risikos einer renalen Progression.

Verbesserung der Symptomatik

Die Verbesserung der kardialen Funktion durch die Hinzunahme von Daratumumab zeigt sich nicht nur wie oben dargestellt, im Organansprechen, sondern auch in einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren Verbesserung der Dyspnoe. Dies wird durch die Verbesserung des mit einer visuellen Analogskala erhobenen Gesundheitszustandes bei einer Hinzunahme von Daratumumab bestätigt. Zudem führt die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu einer Verzögerung der Verschlechterung eines Kribbelns an Händen und Füßen.

Verbesserung der Lebensqualität

Die Hinzunahme von Daratumumab in der Studie ANDROMEDA führt einer klinisch relevanten, vom Patienten spürbaren Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes und der Emotionalen Funktion. Diese Verbesserungen in der Lebensqualität spiegeln die oben beschriebenen Vorteile in der Organfunktion und der Symptomatik wider.

Verträglichkeit der Therapie

In der Studie ANDROMEDA zeigen sich keine klinisch relevanten zusätzlichen Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Daratumumab. Das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil von Daratumumab in der subkutanen Darreichung und VCd wird bestätigt.

Gesamtschau

Daratumumab deckt den hohen medizinischen Bedarf an einer zugelassenen, schnell wirksamen und verträglichen Therapie und verbessert das Wohlbefinden der Patienten:

Die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu der Kombination VCd führt zu konsistenten Vorteilen sowohl in der Verbesserung der Organfunktion als auch der patientenberichteten Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität, ohne klinisch relevante zusätzliche Nebenwirkungen.

Anwendungsgebiet B

Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung und einer bedeutsamen Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten stellt das Multiple Myelom noch immer für die meisten Patienten eine unheilbare Krankheit dar. Im Rahmen neuer Optionen für potenzielle Wirkstoffkombinationen, insbesondere in den frühen Therapielinien, wird vermehrt auf den Einsatz des in der Behandlung des Multiplen Myeloms bereits etablierten Immunmodulators (IMiD) Lenalidomid zurückgegriffen. Auf Basis vielversprechender Studienergebnisse ist zudem zu erwarten, dass der frühe Einsatz von Lenalidomid als wesentlicher Bestandteil unterschiedlicher Kombinationstherapien in den kommenden Jahren weiter ansteigen wird. Mit dem Zuwachs an Patienten, die bereits in einer früheren Therapielinie mit Lenalidomid vorbehandelt wurden, geht ein erhöhter Anteil an Patienten einher, die potenziell bereits ab der zweiten Therapielinie eine Lenalidomid-Refraktärität aufweisen. Für dieses Patientenkollektiv ist ein erneuter Einsatz eines Lenalidomid-haltigen Regimes zur Kontrolle der Erkrankung ausgeschlossen, sodass lediglich eine limitierte Auswahl an Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die zu beobachtende Entwicklung in der Behandlung des Multiplen Myeloms lässt erwarten, dass die Therapie Lenalidomid-refraktärer Patienten in der Zukunft eine zunehmende Herausforderung darstellen wird.

Mit der Wirkstoffkombination von Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason steht eine neue, wirksame und Lenalidomid-freie Behandlungsoption für Patienten ab der zweiten Therapielinie zur Verfügung, die neben einem gut kontrollierbaren Verträglichkeitsprofil auch eine tiefe Remission sowie eine Verhinderung und Verzögerung myelomassoziierter und unmittelbar patientenrelevanter Symptome erzielt. Mit einer 1-Jahres Gesamtüberlebensrate von über 80 % stellt D-Pd zudem eine Therapieoption dar, die den ungedeckten therapeutischen Bedarf, in dem bisher noch unzureichend untersuchten Patientenkollektiv Lenalidomid-refraktärer Myelom-Patienten in frühen Therapielinien deckt.

Häufig ist das progrediente Voranschreiten der Erkrankung durch das Auftreten charakteristischer, schwerwiegender Symptome geprägt. In der Behandlung des Multiplen Myeloms werden Patienten daher eng überwacht. Sofern sich in der patientenindividuellen Betrachtung ein Hinweis auf eine bevorstehende Manifestation von bedrohlichen Symptomen ergibt, erfolgt in aller Regel eine unmittelbare Intervention, indem eine neue Antimyelomtherapie eingeleitet wird. Damit soll bereits das erstmalige Auftreten akut bedrohlicher, schwerwiegender Symptome verhindert werden. Der Beginn einer nachfolgenden Antimyelomtherapie steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit einer für den Patienten drohenden Zunahme der Morbidität, welche das Unterlassen dieser Intervention zur Folge hätte. Mit D-Pd steht den Patienten eine effektive Therapieoption zur Verfügung, die mit der Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelomtherapie wirksam das bevorstehende Auftreten bedrohlicher, belastender Symptome verhindert und hinauszögert. Der therapeutische Nutzen manifestiert sich dabei sowohl in der Verzögerung der bevorstehenden Krankheitssymptomatik als auch in der Verhinderung myelomassoziierter patientenrelevanter Symptome bereits zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Wirkstoffkombination von Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason ist geeignet, in einer Rezidivsituation einen guten Allgemeinzustand, durch die Verhinderung und Verzögerung von Symptomen, bei bekanntem und gut behandelbarem Verträglichkeitsprofil, aufrechtzuerhalten. Damit adressiert D-Pd explizit den ungedeckten therapeutischen Bedarf eines Patientenkollektives, welches sich nach Erhalt mindestens einer Vortherapie in einer besonders herausfordernden Therapiesituation einer progredient verlaufenden Erkrankung befindet.

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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostizierte AL-Amyloidose	435 bis 1.032
B.1	Multiples Myelom, eine vorherige Therapie	ca. 638 bis 1.045
B.2	Multiples Myelom, mindestens zwei vorherige Therapien	ca. 2.554

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostizierte AL-Amyloidose	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	435 bis 1.032 ^b
B.1	Multiples Myelom, eine vorherige Therapie	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.	Zusatznutzen nicht belegt.	ca. 638 bis 1.045 (ca. 842 Patienten im Mittel)
B.2	Multiples Myelom, mindestens zwei vorherige Therapien	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	ca. 2.554

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Angabe zur Anzahl der Patienten in der GKV bezieht sich auf die gesamte Zielpopulation gemäß dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Der Anteil der Patienten innerhalb der Zielpopulation, die unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden für eine Behandlung mit VCd geeignet sind, kann nicht quantifiziert werden.

Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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 pro Patient 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 pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostizierte AL-Amyloidose	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 161.786,54 - 161.855,69 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €
B.1	Multiples Myelom, eine vorherige Therapie	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 245.004,73 € <u>Folgejahre:</u> 186.926,53 €
B.2	Multiples Myelom, mindestens zwei vorherige Therapien	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 245.004,73 € <u>Folgejahre:</u> 186.926,53 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostizierte AL-Amyloidose	Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose	Patientenindividuell unterschiedlich
B.1	Multiples Myelom, eine vorherige Therapie	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.	52.456,24 €
		Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		34.467,92 €
		Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		102.472,94 €
		Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 192.860,79 € <u>Folgejahre:</u> 180.737,79 €
		Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 199.455,22 € <u>Folgejahre:</u> 169.362,10 €
		Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.772,02 € <u>Folgejahre:</u> 180.599,94 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 236.052,80 € <u>Folgejahre:</u> 177.974,60 €
		Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 156.444,07 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €
B.2	Multiples Myelom, mindestens zwei vorherige Therapien	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	34.467,92 €
		Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		102.472,94 €
		Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason		111.424,87 €
		Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 192.860,79 € <u>Folgejahre:</u> 180.737,79 €
		Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 200.954,24 € <u>Folgejahre:</u> 188.689,24 €
		Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 199.455,22 € <u>Folgejahre:</u> 169.362,10 €
		Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.772,02 € <u>Folgejahre:</u> 180.599,94 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 236.052,80 € <u>Folgejahre:</u> 177.974,60 €
		Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 156.444,07 € <u>Folgejahre:</u> 75.501,66 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose				

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® zu berücksichtigen.

Indikationen Multiples Myelom

Darzalex® ist indiziert:

- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
- 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.
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.1).
- 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.

Indikation AL-Amyloidose

DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Darzalex[®] soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist. Die Kennzeichnung der DFL ist zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird. Bei der Therapieinitiierung sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten. Zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden (siehe unter Interferenzen). Das gesamte Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex[®] angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit einer Neutropenie sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (IRR) zu reduzieren, sind die Hinweise zur Prämedikation und Medikation nach den Injektionen zu beachten. Die Behandlungsdauer umfasst den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression. Hinsichtlich der Herstellung der intravenösen Infusionslösung sind die entsprechenden Anweisungen zu beachten. Im Folgenden sind die detaillierten Angaben aus der Fachinformation aufgelistet:

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg DARZALEX Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß dem Dosierungsschema für das jeweilige Anwendungsgebiet anzuwenden ist.

Die subkutane Darreichungsform von Darzalex[®] ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und soll nur als subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden. Informationen zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen.

Arzneimittel vor und nach der Injektion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Anwendung von Darzalex[®] Injektionslösung zur subkutanen Anwendung entsprechende Arzneimittel vor oder nach der Injektion gegeben werden (Details siehe Fachinformation). Wenn bei dem Patienten nach den ersten drei Injektionen keine schweren IRRs auftreten, kann die Gabe von Kortikosteroiden nach der Injektion (ausgenommen Kortikosteroide des Hintergrundregimes) abgesetzt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese soll nach der Injektion die Anwendung kurz- und langwirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine schweren IRRs auftreten, können nach den ersten vier Injektionen die Inhalativa nach der Injektion nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

Prophylaxe einer Herpes zoster-Virusreaktivierung

Zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert. Klinische pharmakokinetische Untersuchungen mit Daratumumab in intravenösen oder subkutanen Darreichungsformen und Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib, Melphalan, Prednison, Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Darzalex® und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Daratumumab kontraindiziert. Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnten nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil nicht quantifizierbar ist.

Weitere Hinweise

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 über die Interferenz mit direktem Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) sowie Beachtung Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz (Dithiothreitol (DTT)) und notwendige Kommunikation an Blutbanken zu mit Darzalex® behandelten Patienten zwecks Vermeidung verzögerter Blutproduktbereitstellungen
- Vor Behandlungsbeginn Typisierung und Screening empfohlen. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte ABO/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daratumumab und bis 3 Monate nach Beenden der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es liegen keine humanen und tierexperimentellen Daten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Daratumumab während der Schwangerschaft vor. Deshalb darf Daratumumab während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potentiellen Risiken für den Fetus überwiegt.
- Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Darzalex[®] zu unterbrechen ist.
- Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen vor. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Daratumumab.