

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	06. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Daratumumab (multiples Myelom), Nr. 562, A17-40, Version 1.0, Stand: 13.11.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.



Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Das multiple Myelom (MM) gehört zu den reifzelligen, lymphoproliferativen B-Zell-Neoplasien (1;2). Charakteristisch für das MM ist die unkontrollierte Vermehrung monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark, die zu einer Produktion funktionsloser, intakter Immunglobuline oder Immunglobulin-Leichtketten führt und als Paraproteine bzw. M-Gradient im Serum oder Urin nachweisbar sind (2). Einer Schätzung des Robert Koch-Instituts zufolge erkrankten im Jahr 2016 in Deutschland 3800 Männer und 3000 Frauen am MM (3). Das MM ist für 1 % der Krebserkrankungen verantwortlich (4;5). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren (Männer) bzw. 74 Jahren (Frauen). Mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 45 % bei Frauen und 48 % bei Männern hat das MM eine eher ungünstige Prognose (3).</p> <p>Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit vom Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität sowie Eignung für eine autologe (oder evtl. allogene) Stammzelltransplantation. Für die medikamentöse Erstlinienbehandlung stehen verschiedene Arzneimittel bzw. Therapieprotokolle zur Verfügung (5).</p> <p>Für die Behandlung der refraktären Erkrankung, einer Progression oder des Rezidivs kommen ebenfalls eine Monotherapie bzw. verschiedene medikamentöse Kombinationstherapien infrage. Hierzu zählen vor allem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Immunmodulatoren (IMiD) Lenalidomid und Pomalidomid, die Proteasom-inhibitoren (PI) Bortezomib, Ixazomib und Carfilzomib sowie Pano-binostat und Elotuzumab (2;5).</p> <p>Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper (mAb), der an das CD38-Protein bindet, das in hoher Konzentration auf der Oberfläche der Tumorzellen des MM sowie in unterschiedlichen Konzentrationen auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität.</p> <p>Daratumumab wurde 2013 als „orphan drug“ eingestuft und 2016 erstmalig von der EMA mit einer bedingten Zulassung („conditional marketing authorisation“) sowie einer beschleunigten Beurteilung („accelerated assessment“) zugelassen. Seit April 2017 besteht die reguläre Marktzulassung („full marketing authorisation“). Das aktuelle Verfahren der frühen Nutzenbewertung findet statt anlässlich der Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze.</p> <p>Daratumumab ist aktuell zugelassen als (6):</p> <ul style="list-style-type: none">• Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem MM, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.• in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5, 14	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="295 600 1173 1337"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 600 414 667">Frage- stellung</th> <th data-bbox="414 600 792 667">Indikation</th> <th data-bbox="792 600 1173 667">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 667 414 1062">1</td> <td data-bbox="414 667 792 1062"> Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben^b </td> <td data-bbox="792 667 1173 1062"> 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 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 1062 414 1337">2</td> <td data-bbox="414 1062 792 1337"> Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten^c </td> <td data-bbox="792 1062 1173 1337"> patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel^d </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="295 1347 1173 1394">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren</p>	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^b	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	2	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^d	
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^b	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									
2	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^d									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der ZVT in Betracht.</p> <p>c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>d: Umfasst auch Best Supportive Care (BSC), die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; PI: Proteasominhibitor; IMiD: Immunmodulator</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung prinzipiell zu, hätte allerdings klinische Studien für sinnvoller erachtet, die Kombinationen von Daratumumab mit Dexamethason und Lenalidomid oder Bortezomib gegen andere, bereits in diesen Indikationen gebräuchliche Dreifachkombinationen, wie beispielsweise Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason, Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason, Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason oder Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason untersuchten (5).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 6–7, S. 15–28</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Die beiden zulassungsrelevanten („pivotal“) Studien CASTOR (7) und POLLUX (8) kommen für Fragestellung 1 in Betracht.</p> <p><u>CASTOR-Studie</u></p> <p>Die Studie CASTOR ist eine noch laufende, multinationale, multi-zentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Daratumumab (D) + Bortezomib (B) + Dexamethason (d) (DBd)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Bortezomib + Dexamethason (Bd) bei Erwachsenen mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Dexamethason wurde in einer kumulativen Dosis von 160 mg pro Therapiezyklus (28 Tage) verabreicht. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) von 0–2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Bortezomib. Insgesamt wurden nach Randomisierung von 498 Patientinnen und Patienten 251 dem Daratumumab-Arm und 247 dem Vergleichsarm zugeordnet.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren: Zeit bis zum Progress, Gesamtansprechen, Gesamtüberleben (OS), Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD(Minimal Residual Disease)-Negativität, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Die CASTOR-Studie wurde vom IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil für 39 % der Patienten aus den Studienunterlagen nicht hervorgeht, ob und wie viele von diesen tatsächlich nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren, was eine Voraussetzung für den zulassungskonformen Einsatz von Bortezomib darstellt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sollten die Ergebnisse die CASTOR-Studie jedoch berücksichtigt werden. Der Anteil von 39 % Patienten ohne vorangegangene autologe Stammzelltransplantation entspricht durchaus der Versorgungsrealität in Deutschland. Das Fehlen indivi-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dueller Belege, warum vorher keine Indikation zur autologen Stammzelltransplantation gestellt wurde, rechtfertigt aus klinischer Sicht nicht den Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung.</p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung relevante Endpunkte sind OS, Morbidität, HRQoL und UE.</p> <p><u>POLLUX-Studie</u></p> <p>Bei der Studie POLLUX handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid (L) + Dexamethason (DLd) mit Lenalidomid + Dexamethason (Ld) allein. Dexamethason wurde in einer kumulativen Dosis von 160 mg pro Therapiezyklus (28 Tage) verabreicht.</p> <p>In die Studie wurden Erwachsene mit MM eingeschlossen, die mindestens eine vorausgehende Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die Patienten mussten zudem einen ECOG-PS von 0–2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Lenalidomid.</p> <p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Stadium des Internationalen Staging Systems (ISS) (5) bei Screening (I vs. II vs. III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und einer vorangegangenen Lenalidomid-Behandlung (nein vs. ja). Insgesamt wurden nach Randomisierung von 569 Patientinnen und Patienten 286 dem Daratumumab-Arm und 283 dem Vergleichsarm zugeordnet.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Sekundäre Endpunkte</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>waren: Zeit bis zum Progress, Gesamtansprechen, Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativität, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Morbidität, HRQoL und UE.</p> <p>Vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte waren OS, Morbidität, HRQoL und UE.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und während ihrer letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wurden keine randomisierten kontrollierten Studien eingereicht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für diese Fragestellung die Ergebnisse einer prospektiven einarmigen Phase-II-Studie (SI-RIUS; (9)) den Ergebnissen einer retrospektiven Auswertung der Verläufe von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Myelom (IMF-Studie; (10)) gegenübergestellt.</p> <p>Diese Daten sind nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Daratumumab in dieser Indikation zu bewerten – zumal primär nur eine Teilpopulation der IMF-Studie (n = 28 Patienten aus Deutschland) durch den pU herangezogen wurde.</p> <p>Die AkdÄ stimmt somit dem IQWiG zu, dass für Fragestellung 2 keine verwertbaren Daten vorliegen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 7, S. 21–23	<p><u>Kritik an den Studien</u></p> <p>Alle Studien des pU haben ein offenes Studiendesign. Somit ist das Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens sehr hoch (11).</p> <p>In die Studien wurden nur wenige Patienten mit ECOG-PS 2 eingeschlossen. Noch relevanter allerdings für Patienten mit MM ist – aufgrund des Alters der Patienten – der geriatrische Zustand. Deswegen sollten Patienten mit MM zusätzlich aufgrund ihrer Gebrechlichkeit mittels eines geeigneten Scores stratifiziert werden (12).</p> <p>In der POLLUX-Studie wurde Dexamethason in einer (zu niedrigen) Dosierung von 40 mg wöchentlich eingesetzt, die in der Kombination mit Lenalidomid nicht zulassungskonform ist. Eine ähnliche Konstellation lag bei der frühen Nutzenbewertung von Elotuzumab vor. Damals war ebenfalls Dexamethason in der Kombination mit Lenalidomid in der Indikation MM niedriger dosiert, als entsprechend der Zulassung vorgesehen (13). Die AkdÄ weist jedoch erneut darauf hin, dass die niedrigere Dosis von Dexamethason eher der heutigen Versorgungsrealität entspricht und keine therapeutische Unterdosierung darstellt. Es gibt jedoch Ergebnisse aus einer klinischen Studie, die für eine geringere Mortalität unter der niedrigeren Dosis sprechen (14). Daher sollte die in der POLLUX-Studie verwendete Dexamethason-Dosierung als angemessen bewertet werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 7–10, S. 33–44;</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 98–99, S. 147–233</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p>Fragestellung 1: Gesamtüberleben</p> <p><u>POLLUX-Studie</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DLd n.e. (nicht erreicht) vs. Ld n.e. • Hazard Ratio (HR) 0,63 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,42–0,95); p = 0,027 <p>Es bestand somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zugunsten des DLd-Armes.</p> <p>Das IQWiG stellt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht dar. Es zeigt sich ein Überlebensvorteil für den DLd-Arm für Frauen, jedoch nicht für Männer.</p> <p><u>CASTOR-Studie</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DBd n.e. vs. Bd n.e. • HR 0,63 (95 % CI 0,42–0,96); p = 0,0291 <p>Es bestand somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zugunsten des DBd-Armes.</p> <p>Fragestellung 1: Morbidität</p> <p>Es wurden folgende Instrumente zur Beurteilung von Symptomatik,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesundheitszustand und HRQoL verwendet: EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30.</p> <p><u>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</u></p> <p>POLLUX-Studie:</p> <p>Bei einer MCID (minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied) von zehn Punkten zeigt sich in der POLLUX-Studie nur ein Unterschied bei der Verschlechterung in der Kategorie „finanzielle Schwierigkeiten“ zugunsten des DLd-Armes: Bei 69 Patienten (24,1 %) ist eine Verschlechterung feststellbar gegenüber 87 Patienten (30,7 %) im Ld-Arm (Odds Ratio (OR) = 0,72; 95 % CI 0,50–1,04; p = 0,0775). Bei Betrachtung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des DLd-Armes vor (HR = 0,68; 95 % CI 0,49–0,94; p = 0,0179). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wird in beiden Armen nicht erreicht.</p> <p>Für die Endpunkte Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, jedoch liegt für beide Endpunkte jeweils laut IQWiG eine Effektmodifikation vor. Für die Auswertung Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunkts Schlaflosigkeit liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I und III ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd vs. Ld; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd vs. Ld.</p> <p>Für die Auswertung Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts Diarrhö liegt laut IQWiG eine Effektmodifikation durch das Merkmal Eth-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nie vor. Für Patienten asiatischer und anderer Herkunft ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd vs. Ld; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Kaukasier hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd vs. Ld.</p> <p>CASTOR-Studie: Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>POLLUX-Studie: Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>CASTOR-Studie: Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>HRQoL (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)</u></p> <p>POLLUX-Studie: Bei einer MCID von zehn Punkten zeigt sich in der POLLUX-Studie ein Unterschied für eine Verschlechterung in der Kategorie „soziale Funktion“. Im DLd-Arm ist eine Verschlechterung bei 161 Patienten (56,3 %) feststellbar, während eine Verschlechterung bei 175 Patienten (61,8 %) im Ld-Arm auftritt (OR = 0,80; 95 % CI 0,57–1,11; p = 0,1790). Bei Betrachtung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des DLd-Armes vor (Median: 3,8 vs. 2,9 Monate; HR = 0,80; 95 % CI 0,64–1,00; p = 0,0451).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt „körperliche Funktion“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung liegt jedoch laut IQWiG ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Erwachsene ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Erwachsene < 65 Jahre hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von DLd im Vergleich zu Ld.</p> <p>CASTOR-Studie:</p> <p>Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Fragestellung 1: Sicherheit</p> <p><u>Schwere UE (Common Toxicity Criteria Adverse Effects Grad 3–4)</u></p> <p>POLLUX-Studie:</p> <p>Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DLd vs. Ld.</p> <p>Bei diesem Endpunkt liegt laut IQWiG zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II und III ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DLd vs. Ld, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DLd vs. Ld.</p> <p>CASTOR-Studie:</p> <p>Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unter-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schied zuungunsten von DBd vs. Bd.</p> <p><u>Spezifische UE</u></p> <p>POLLUX-Studie:</p> <p>Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums sowie für febrile Neutropenien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DLd vs. Ld. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DLd vs. Ld.</p> <p>CASTOR-Studie:</p> <p>Für die Endpunkte Zytopenie, Infektionen, Herpes, periphere Neuropathie, Herzerkrankungen, Hypertonie und Sekundärmalignome ergeben sich statistisch signifikant höhere Inzidenzen für den Arm DBd. Zu beachten ist hier die längere Behandlungszeit im DBd-Arm, die bei einem Vergleich der Häufigkeiten mit dem Bd-Arm zu einer Verzerrung zuungunsten der Daratumumab-Kombination führt. Entsprechend sind zwar für die UE Herpes-Infektion, periphere Neuropathie und Sekundärmalignome signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten zu beobachten. In der zeitadjustierten Analyse sind jedoch für diese UE keine signifikanten Unterschiede mehr erkennbar zwischen den Behandlungsarmen. Einzig bei den UE Zytopenie, Infektionen, Herzerkrankungen und Hypertonie bleiben auch in der zeitadjustierten Analyse signifikante Unterschiede zuungunsten der Daratumumab-Kombination. Die Ergebnisse zum Endpunkt Infektionen sind besonders relevant und signifikant, da hier eine Häufung von 72,8 % im DBd-Arm vs. 54,4 % im Bd-Arm vorlag (p = 0,0047).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 2 Es wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt (s.o.).</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1), liegen Daten der randomisierten kontrollierten Studien POLLUX und CASTOR vor.</p> <p>In der CASTOR-Studie bestand ein statistisch signifikanter Unterschied beim OS zugunsten des DBd-Armes, bei nicht erreichtem medianen OS.</p> <p>In der POLLUX-Studie bestand in der Gesamtpopulation ebenfalls ein solcher Unterschied, jedoch stellt das IQWiG für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht fest, sodass es bei Frauen zu einem Überlebensvorteil im DLd-Arm kommt. Dieser Effekt ist pathophysiologisch schwer erklärbar und wurde weder in der CASTOR-Studie noch in anderen Studien oder Fallserien mit Daratumumab beschrieben. Die AkdÄ betrachtet aus diesem Grund nur die Gesamtpopulation und stellt in der POLLUX-Studie auch einen Überlebensvorteil für den Daratumumab-Arm fest.</p> <p>Bei der Morbidität fand sich in der POLLUX-Studie sowohl ein Vorteil für den Endpunkt „finanzielle Schwierigkeiten“ als auch für Patienten im ISS-Stadium II für den Endpunkt Schlaflosigkeit und für Kaukasier für den Endpunkt Diarrhö, jeweils für den DLd-Arm. Weiterhin bestand ein Vorteil im DLd-Arm für den Endpunkt „soziale Funktion“.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aber auch ein geringerer Nutzen für Patienten < 65 Jahren für den Endpunkt „körperliche Funktion“.</p> <p>Hinsichtlich der Sicherheit bestand in beiden Studien ein höherer Schaden in den Daratumumab-haltigen Therapiearmen für die Endpunkte schwere UE und spezifische UE.</p> <p>In der Zusammenschau besteht neben einer höheren Toxizität der Daratumumab-haltigen Therapiearme aber auch ein Überlebensvorteil der Kombination mit monoklonalem Antikörper. Insgesamt ergeben die Untersuchungen von Lebensqualitätsdaten und Symptomscores keine relevanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist es gerechtfertigt, aus den vorliegenden Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1).</p> <p>Für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2), liegen keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1).</p> <p>Für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2), ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
2. Laubach J, Garderet L, Mahindra A et al.: Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30: 1005-1017.
3. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten (Krebs in Deutschland) Multiples Myelom: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c90_multiples_myelom.pdf?blob=publicationFile (letzter Zugriff: 23. November 2017). Berlin, Stand: Dezember 2015.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Multiples Myelom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: September 2013.
5. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv52-iv61.
6. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: April 2017.
7. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 754-766.
8. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al.: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319-1331.
9. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al.: Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387: 1551-1560.
10. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E et al.: Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 2017; 31: 2443-2448.
11. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
12. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV et al.: Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; 125: 2068-2074.
13. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Elotuzumab (multiples Myelom), Nr. 426, A16-32, Version 1.0, Stand: 29. August 2016. Berlin, Stand: 22. September 2016.
14. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al.: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29-37.