

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Daratumumab

Datum der Veröffentlichung: 1. September 2016

Inhaltverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1. Einführung	7
2. Nutzenbewertung	9
2.1 Fragestellung	9
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	9
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	11
2.4 Studiencharakteristika	11
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	23
2.5.1 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	23
2.5.2 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	23
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	24
2.5.4 Statistische Methoden.....	27
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	32
2.6.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen.....	32
2.6.2 Charakterisierung der Studienpopulationen	33
2.6.3 Mortalität.....	37
2.6.4 Morbidität.....	39
2.6.5 Lebensqualität	39
2.6.6 Subgruppenanalysen	39
2.6.7 Sicherheit	40
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	45
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Daratumumab.....	45
3.2 Design und Methodik der Studien GEN501 und SIRIUS.....	45
3.3 Wirksamkeit	48
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit	48
3.4 Lebensqualität.....	48
3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität	48
3.5 Sicherheit.....	48
3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	49
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
5. Zusammenfassung der Bewertung	51
Referenzen.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie SIRIUS	11
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in SIRIUS	16
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie GEN501	17
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in GEN501	21
Tabelle 5: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	23
Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	24
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	25
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit	26
Tabelle 9: Kriterien des pU für die Suche und Auswahl geeigneter Quellen zu Alternativtherapien	29
Tabelle 10: Allgemeine Angaben zu GEN501 und SIRIUS (Kohorten mit Dosierung 16mg/kg KG, All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)	33
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen in GEN501 und SIRIUS zu Beginn der Studien (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)	34
Tabelle 12: Ergebnisse zur Mortalität aus GEN501 und SIRIUS (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 30. Juni 2015)	37
Tabelle 13: Ergebnisse zur Morbidität aus GEN501 und SIRIUS (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)	39
Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen - Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase der Studien GEN501 und SIRIUS (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)	40
Tabelle 15: UE mit Inzidenz ≥ 10 % der Studien GEN501 und SIRIUS (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)	40
Tabelle 16: UE von besonderem Interesse jeglichen Grades der Studien GEN501 und SIRIUS (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)	42
Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse (All Treated Analysis Sets)	51

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
CBR	Klinische Verbesserungsrate
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CR	Komplette Remission
ORR	Gesamtansprechen
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second (Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG	Immunglobulin G
IMiD	Immunmodulator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PD	Krankheitsprogression
PI	Proteasominhibitor
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
ZN	Zusatznutzen

Hintergrund

Daratumumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Daratumumab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Daratumumab in seiner Sitzung am 23. August 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Juni 2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

In diesem Abschnitt werden die wesentlichen Merkmale der Erkrankung Multiples Myelom und des Wirkstoffes Daratumumab zusammengefasst.

Multiples Myelom

Das Multiple Myelom ist durch die maligne Neubildung von Plasmazellen charakterisiert, die sich im Knochenmark anreichern und infolgedessen zu Knochenabbau und Knochenmarksversagen führen [12]. Es macht etwa 10 bis 15 Prozent aller hämatologischen Neoplasien aus, mit etwa 4 bis 6 Neuerkrankungen pro 100 000 Personen pro Jahr in Deutschland [14]. Das mediane Erkrankungsalter betrug 2012 in Deutschland für Frauen 74 und für Männer 72 Jahre [14]. Die Symptome sind unspezifisch. Häufig sind Müdigkeit, Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Infektneigung und Gewichtsverlust. Die Erkrankung ist nicht heilbar. Bei einer Mortalität von 2 bis 3 Todesfällen pro 100 000 Personen liegt das 5-Jahres-Überleben in Deutschland bei 40 Prozent [14].

Klinischen Leitlinien zufolge [12] sollte die Behandlung einer aktiven (symptomatischen) Erkrankung erfolgen, wenn mindestens eines der sogenannten CRAB-Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsfolgen erfüllt ist: C – erhöhtes Kalzium im Blut (hypercalcemia), R – Funktionsstörung der Niere (renal insufficiency), A – Blutarmut (anemia), B – Knochenbeteiligung (bone lesions). Durch die Behandlung kann eine Remission von unterschiedlich langer Dauer erreicht werden. Wird die Erkrankung erneut aktiv (Rezidiv), sollte wieder behandelt werden. Kann keine Remission erreicht werden, wird die Erkrankung als refraktär bezeichnet. In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens stehen in Deutschland Proteasominhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib), immunmodulatorische Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), Kortikosteroide, Alkylanzien, Histon-Deacetylase-Hemmer (Panobinostat), Hochdosischemotherapeutika und die autologe oder allogene Stammzelltransplantation für eine patientenindividuelle Therapieplanung zur Verfügung.

Daratumumab

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper. Dieser bindet an das Antigen CD38, welches auf der Oberfläche maligner blutzellenbildender Stammzellen überexprimiert wird. In unterschiedlichen und geringeren Konzentrationen wird es auch auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert. CD38 ermöglicht Prozesse der Zellinteraktion und Signalübertragung, hat aber auch enzymatische Funktionen. Durch die Bindung des Antikörpers führen verschiedene Mechanismen zum Tod der Zelle. Der IgG1 κ -Antikörper wird durch rekombinante DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt [10]. Da sich die Wirkweise von den bisher verfügbaren Behandlungsoptionen unterscheidet, stellt Daratumumab, aus Sicht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine relevante Therapiealternative dar [5].

Daratumumab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Die Zulassung durch die Europäische Kommission wurde „unter Auflagen“ (conditional approval) am 20. Mai 2016 erteilt. Unter anderem sind der EMA zum 30. September 2017 Ergebnisse der Studie MMY3003, einer randomisierten Phase-III-Studie zur Untersuchung von Lenalidomid und Dexamethason mit oder ohne Daratumumab und zum 31. Dezember 2016 Ergebnisse der Studie MMY3004, einer randomisierten Phase III-Studie zur Untersuchung von Bortezomib und Dexamethason mit oder ohne Daratumumab vorzulegen. Beide Studien schließen vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom ein.

2. Nutzenbewertung

In diesem Abschnitt werden alle notwendigen Informationen zur Vorbereitung der Bewertung dargestellt.

2.1 Fragestellung

Daratumumab (Darzalex®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (zugelassene Dosierung: 16 mg/kg KG)

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotaler Studie

- MMY2002: offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab bei Menschen mit Multiplem Myelom, die mindestens drei vorhergehenden Therapien hatten (mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator) oder die doppelt refraktär gegenüber einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator sind (im Folgenden SIRIUS genannt)

Supportive Studie(n)

- GEN501: zur Untersuchung der Sicherheit von Daratumumab bei Multiplem Myelom (Phase-I/II-Studie) – offene Dosisescalation gefolgt von offener, einarmiger Studie (wichtigste unterstützende Studie “key supportive study”)
- MMY1002: abgeschlossene Phase-I-Studie zu Daratumumab bei japanischen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom
- GEN503: offene, internationale, multizentrische Phase-I/II-Studie mit Dosisescalation zur Untersuchung der Sicherheit von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Menschen mit rezidiviertem oder rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom
- MMY1001: offene, multizentrische Phase-Ib-Studie von Daratumumab in Kombination mit Standardregimen (Backbone Regimens) für Menschen mit Multiplem Myelom

Die Daten der beiden supportiven Studien (GEN503 und MMY1001), die Daratumumab in Kombination mit verschiedenen anderen Wirkstoffen untersuchen, werden in der Nutzenbe-

wertung nicht verwendet. Diese Anwendungen entsprechen nicht der Zulassung von Daratumumab.

Das Herstellerdossier enthält eine weitere Studie, die im Januar 2016 begonnen hat. Es liegen noch keine Ergebnisse vor.

- MMY3010: offenes Behandlungsprotokoll zur weiterführenden Behandlung von Menschen mit Multiplem Myelom, die mindestens drei vorhergehende Therapien hatten (mit einem Proteasom-inhibitor und einem Immunmodulator) oder die doppelt refraktär gegenüber einem Proteasom-inhibitor und einem Immunmodulator sind (Dosierung mit 16 mg/kg KG Daratumumab)

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Daratumumab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Daratumumab
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll der Studie MMY1002
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie GEN501
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie SIRIUS

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Daratumumab basieren auf der pivotalen Studie SIRIUS und der wichtigsten unterstützenden Studie GEN501 für die Zulassung. Die Studien und die Intervention werden in Tabelle 1 bis Tabelle 2 charakterisiert.

Die Einschlusskriterien für die Studie MMY1002 sind vergleichbar mit denen der Studie GEN501 (siehe Tabelle 3). Fünf von neun Teilnehmenden haben 16mg/kg KG Daratumumab erhalten und wurden im Median 2,4 Monate behandelt. In den Unterlagen des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA sind die Sicherheitsergebnisse dieser Studie mit berücksichtigt. Sie werden ergänzend auch in dieser Nutzenbewertung beschrieben (siehe Abschnitt 2.6.7). Auf Detaildarstellungen zum Studiendesign wird hier verzichtet.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie SIRIUS

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<ul style="list-style-type: none"> • einarmig, multizentrisch, offen, Phase-II-Studie • Ziele der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Teil 1: Auswahl des Dosierungsschemas von Daratumumab für hohes Gesamtansprechen ○ Teil 2: Bewertung des gewählten Schemas • Interimsanalysen: zwei im Voraus geplant <ul style="list-style-type: none"> ○ erste Interimsanalyse (Futility Analysis) am Ende von Abschnitt 1 von Teil 1 der Studie (Datenschnitt März 2014) ○ zweite Interimsanalyse am Ende von Abschnitt 2 von Teil 1 der Studie (Datenschnitt Juni 2014) • Cross-over: Teilnehmende der Gruppe B (8 mg/kg KG) hatten die Möglichkeit zu Gruppe A (16 mg/kg KG) zu wechseln
Population	<u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dokumentierte Diagnose „sekretorisches Multiples Myelom“

Charakteristikum	Beschreibung									
	<ul style="list-style-type: none"> • systemische Therapie erforderlich (gemäß den zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geltenden IMWG-Kriterien [4,13]) • mindestens drei Vortherapien einschließlich eines PI (≥ 2 Zyklen oder 2 Monate) und eines IMiD (≥ 2 Zyklen oder 2 Monate) in beliebiger Reihenfolge im Verlauf der Behandlung (ausgenommen sind Teilnehmende, die eine dieser Behandlungen aufgrund von schweren allergischen Reaktionen innerhalb der ersten beiden Zyklen/Monaten abgebrochen haben) oder • Erkrankung ist doppelt refraktär auf ein PI und ein IMiD (für Teilnehmende, die mehr als eine Therapie mit einem PI oder IMiD erhalten hatten, muss die Erkrankung refraktär auf die letzte Therapie gewesen sein) • ≥ 18 Jahre <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • vorherige Behandlung mit Daratumumab oder anderer Anti-CD 38 Therapie • vorherige Anti-Myelom Therapie innerhalb von zwei Wochen vor erstem Tag von Zyklus 1 • nicht-sekretorisches Multiples Myelom basierend auf Standard M-Protein Kriterien (messbares M-Protein in Serum/Urin), es sei denn, Serum FLC zu Baseline war erhöht • vorherige allogene oder autologe SCT innerhalb von zwölf Wochen vor erstem Tag von Zyklus 1 • kumulative Dosis von Kortikosteroiden von mehr als ≥ 140 mg des Äquivalents Prednison innerhalb von zwei Wochen vor erstem Tag von Zyklus 1 • ECOG-PS > 2 • relevante Komorbiditäten 									
Intervention und Zahl der Patienten	<table border="1" data-bbox="491 1272 1334 1442"> <thead> <tr> <th></th> <th>Daratumumab mono</th> <th>Dosierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Teil 1</td> <td>n = 59</td> <td>8 mg/kg KG alle 4 Wochen (n = 18), 16 mg/kg KG (n = 41)</td> </tr> <tr> <td>Teil 2</td> <td>n = 65</td> <td>16 mg/kg KG</td> </tr> </tbody> </table>		Daratumumab mono	Dosierung	Teil 1	n = 59	8 mg/kg KG alle 4 Wochen (n = 18), 16 mg/kg KG (n = 41)	Teil 2	n = 65	16 mg/kg KG
	Daratumumab mono	Dosierung								
Teil 1	n = 59	8 mg/kg KG alle 4 Wochen (n = 18), 16 mg/kg KG (n = 41)								
Teil 2	n = 65	16 mg/kg KG								
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn: September 2013 • Screening-Phase: bis zu 21 Tage vor Tag 1 des ersten Zyklus • Behandlungsphase: von Tag 1 des ersten Zyklus bis PD, nicht akzeptable Toxizitäten, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienabbruch • Nachbeobachtungsphase: bis Tod, Versäumnis der Nachbeobachtung, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende <p>Alle Teilnehmenden sollen bei einem Besuch im Studienzentrum acht Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation nachbeobachtet werden. Informationen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen werden für alle fortlaufend gesammelt.</p> <p>Bei Studienteilnehmenden, die die Therapie mit Daratumumab vor einer Krankheitsprogression abbrechen, sollen fortlaufend Krankheitszeichen bewertet werden. Nach einer dokumentierten Krankheitsprogression werden die anschließende Krebstherapie und der Überlebensstatus erfasst. Sollte die Erfassung telefonisch erfolgt sein, ist dies in den Unterlagen zu dokumentieren. Bei Versterben der Teil-</p>									

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>nehmenden sind die Ursache und das Datum des Todes zu dokumentieren. Die Nachbeobachtung läuft bis zum Tod, Versäumnis der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Studienende, je nachdem was zuerst eintritt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Datenschnitt: Januar 2015 (für gesamten Studienbericht) <ul style="list-style-type: none"> ○ mediane Dauer der Nachbeobachtung im Behandlungsarm 16 mg/kg: 9,3 Monate (0,5 Monate - 14,4 Monate) • 2. Datenschnitt: Juni 2015 (für Gesamtüberleben) <ul style="list-style-type: none"> ○ mediane Dauer der Nachbeobachtung im Behandlungsarm 16 mg/kg KG: 14,7 Monate • Langzeitnachbeobachtung: laufend • 3. Datenschnitt: Dezember 2015 (finales Addendum voraussichtlich für Mitte Juni 2016) <ul style="list-style-type: none"> ○ mediane Nachbeobachtungsdauer ca. 20,7 Monate <p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 26 Studienzentren in Kanada (n=6), Spanien (n=4) und USA (n=16) durchgeführt.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate (ORR) nach IMWG-Kriterien [4,13] <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Verbesserungsrate (CBR) • Zeit bis PD • Progressionsfreies Überleben • Zeit bis zum Ansprechen (a)/Zeit bis zum besten Ansprechen (b) • Dauer des Ansprechens • Gesamtüberleben <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Protein in Serum und Urin oder FLC Reduktion • prozentuale Veränderung von Plasmazellen im Knochenmark • Pharmakokinetik (Phase-2 und Phase-3 Medikament)²⁾ • Immunogenität • Pharmakogenetik <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit
Subgruppenanalysen¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (< 65, 65 - < 75, ≥ 75) • Ethnizität (kaukasisch, andere) • ISS Staging (I, II, III) • Anzahl an Vortherapien (≤ 3, ≥ 4) • Refraktär auf letzte vorherige Therapie, alkylierendes Agens, Pomalidomid, Lenalidomid, Thalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, PI, IMiD, PI+IMiD, PI+IMiD+alkylierendes Agens, Bortezomib+Lenalidomid, Bortezomib+Lenalidomid+Carfilzomib, Bortezomib+ Lenalidomid+Pomalidomid, Bortezomib+Lenalidomid+Carfilzomib+Pomalidomid, Borte-

Charakteristikum	Beschreibung
	zomib+Lenalidomid+Carfilzomib+Pomalidomid+ Thalidomid <ul style="list-style-type: none"> • Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 30 ml/min, 30 - < 60 ml/min, ≥ 60 ml/min) • Leberfunktion (normal, schwach) • Anteil Plasmazellen im Knochenmark (≤ 30 %, > 30 - ≤ 60 %, > 60 %) • Art des Myeloms (IgG, non-IgG)

¹⁾ Alle Subgruppenanalysen waren im Studienprotokoll geplant.

²⁾ Die Phasen betreffen den Produktionsprozess des Arzneimittels. Phase 3 bedeutet hier ein Produkt aus der Massenproduktion.

Abkürzungen: KG – Körpergewicht; IMWG – International Myeloma Working Group; PI – Proteasominhibitor; IMiD – Immunmodulator; FLC – frei Leichtketten; M-Protein – Myelomprotein; SCT – Stammzelltransplantation; ECOG-PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD – Krankheitsprogression; ISS – International staging system; IgG – Immunglobulin G

Im Verlauf der Studie gab es zwischen dem 26. November 2013 und 8. Juni 2015 vier Änderungen am Studienprotokoll vom 11. Juli 2013. Hervorzuheben ist, dass mit der letzten Änderung die Studie insgesamt endet, wenn Daratumumab in den teilnehmenden Ländern über den Handel verfügbar ist. Teilnehmende, deren Studienmedikation andauert, gehen dann zur Behandlung mit einem Handelspräparat über. Damit endet ihre Studienteilnahme und gleichzeitig die Zeit der Nachbeobachtung.

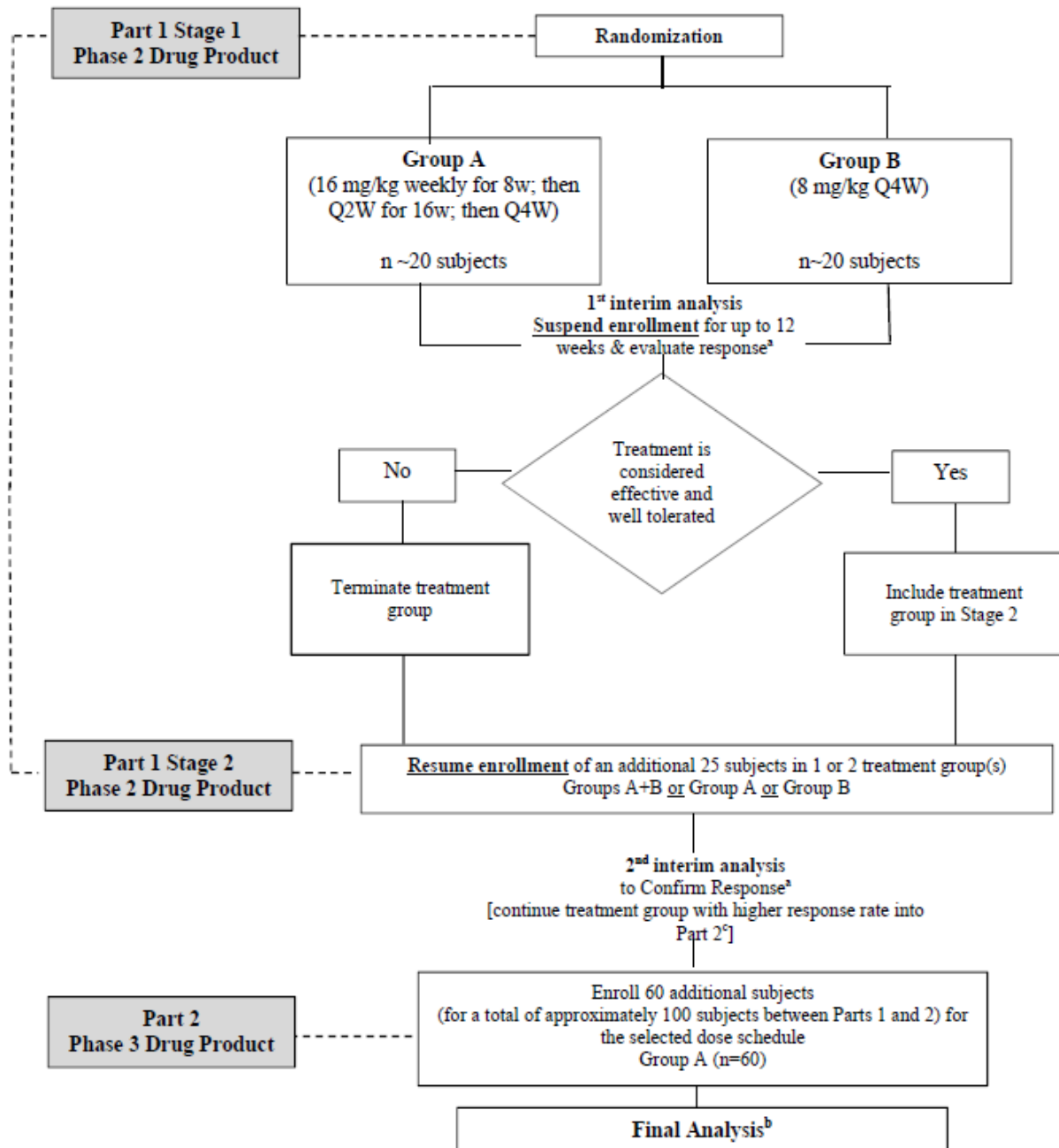


Abbildung 1: Schematische Übersicht der Studie SIRIUS

- a) Ansprechen wird vom Sponsor auf Basis der verfügbaren Daten bewertet.
 b) Bestätigung des Ansprechens durch unabhängiges Fallprüfungskomitee erforderlich.
 c) Falls nur eine Behandlungsgruppe in Teil 1 Phase 2 fortgeführt wird, ist deren Dosierung für Teil 2 der Studie verwendet.
 Abkürzungen: Q2W – alle 2 Wochen; Q4W – alle 4 Wochen; w – Woche(n)

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in SIRIUS

Intervention	Kontrolle
<p><u>Teil 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsarm A: Daratumumab 16 mg/kg KG/d i.v. <ul style="list-style-type: none"> ○ Zyklus¹⁾ 1²⁾ und 2: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich) ○ Zyklus 3 bis 6: Infusion an Tag 1 und 15 (zwei-wöchentlich) ○ ab Zyklus 7: Infusion an Tag 1 (alle 4 Wochen) • Behandlungsarm B: Daratumumab 8 mg/kg KG pro Tag i.v.³⁾ <p><u>Teil 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab i.v.; Dosis/Administration (entsprechend Behandlungsarm A oder B) in Abhängigkeit der Auswertung Teil 1⁴⁾ 	<p>-</p>
<p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <p>Prä-Infusionsmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolon 100 mg i.v. (erste und zweite Infusion; nachfolgend 60 mg i.v.) • Paracetamol 650-1000 mg p.o. und • ein Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg oder Äquivalent) <p>Post-Infusionsmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide p.o. (20 mg Methylprednisolon oder Äquivalent) an zwei Tagen nach allen Daratumumab-Infusionen beginnend am Tag nach der Infusion • Studienteilnehmer mit respiratorischen Problemen (z.B. FEV1 < 75 %) sollten folgende Post-Infusions-Medikation erhalten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Antihistaminikum (Diphenhydramin oder Äquivalent) am ersten und zweiten Tag nach allen Infusionen ○ kurzwirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutanol Aerosol ○ Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Asthma: zu inhalierende Kortikosteroide und langwirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist ▪ COPD: langwirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol und/oder zu inhalierende Kortikosteroide <p><u>Untersagte Therapien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krebstherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms (inklusive systemischer Kortikosteroide) • Wirkstoffe die an Antigen CD38 binden • andere Forschungswirkstoffe • nichtsteroidale Antiphlogistika als auch Kontrastmittel zur Bildgebung wegen potentieller Nierenschädigung vermeiden 	

¹⁾ jeder Zyklus hat eine Länge von 28 Tagen.

²⁾ Tag 1 des ersten Zyklus war 72 Stunden nach Randomisierung.

³⁾ entspricht nicht der aktuellen Zulassung.

⁴⁾ Entsprechend der Ergebnisse aus Teil 1 wurde die Dosierung 16mg/kg KG angewendet.

Abkürzungen: KG – Körpergewicht; d – Tag; i.v – intravenös; p.o. – oral; FEV1 – Einsekundenkapazität; COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie GEN501

Charakteristikum	Beschreibung									
Design	<ul style="list-style-type: none"> • nicht randomisiert, multizentrisch, offen, Studienphase I/II • Teil 1: Dosisfindungsdesign • Teil 2: offenes einarmiges Design (siehe Abbildung 2) • Ziele der Studie: Erstellung eines Sicherheitsprofils, Erstellung eines pharmakokinetischen Profils, Erstellung von sicheren Dosierungen, Optimierung der Prä-Infusionsmedikation und Infusionsparameter, Evaluierung der Immunogenität; Evaluierung von Biomarkern (Wirkmechanismus, infusionsbedingte Reaktionen, klinisches Ansprechen) • Dauer der Studie: März 2008 bis Dezember 2016 (Datenschnitt für CSR: Januar 2015, Datenschnitt für Addendum: Juni 2015) 									
Population	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dokumentierte Diagnose „Multiples Myelom“ • systemische Therapie erforderlich (gemäß den zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geltenden Kriterien [4]) • rezidiert oder refraktär auf mindestens zwei folgender Vortherapien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Immunmodulatoren (IMiD, wie Thalidomid, Lenalidomid) gegebenenfalls mit Glukokortikosteroiden ○ Proteasom-inhibitoren (PI, wie Bortezomib) gegebenenfalls mit Glukokortikosteroiden ○ Chemotherapie (Mono oder Kombinationen) ○ Autologe Stammzelltransplantation (ASCT) • ohne weitere etablierte Behandlungsoptionen¹⁾ • ≥18 Jahre <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • vorherige allogene Stammzelltransplantation • relevante Komorbiditäten • ECOG-PS > 2 • relevante auffällige Laborparameter • relevante Komedikationen 									
Intervention und Zahl der Patienten	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Daratumumab mono</th> <th style="text-align: center;">Dosierungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Teil 1</td> <td style="text-align: center;">n= 32</td> <td style="text-align: center;">0,005; 0,05; 0,1; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 und 24 mg/kg KG*</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Teil 2</td> <td style="text-align: center;">n= 72</td> <td style="text-align: center;">Kohorte A bis C: 8 mg/kg KG Infusion (n= 30), Kohorte D und E: 16 mg/kg KG Infusion (n= 42)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Den zwei niedrigsten Dosierungen wurden jeweils 1 (+ 3) Personen und den übrigen acht Dosierungen 3 (+ 3) Personen zugeordnet.</p>		Daratumumab mono	Dosierungen	Teil 1	n= 32	0,005; 0,05; 0,1; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 und 24 mg/kg KG*	Teil 2	n= 72	Kohorte A bis C: 8 mg/kg KG Infusion (n= 30), Kohorte D und E: 16 mg/kg KG Infusion (n= 42)
	Daratumumab mono	Dosierungen								
Teil 1	n= 32	0,005; 0,05; 0,1; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 und 24 mg/kg KG*								
Teil 2	n= 72	Kohorte A bis C: 8 mg/kg KG Infusion (n= 30), Kohorte D und E: 16 mg/kg KG Infusion (n= 42)								

Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn: März 2008 • Teil 1: Behandlungsdauer maximal 8 Wochen²⁾ (Datenbanksperre: Dezember 2013) • Teil 2: Behandlungsdauer maximal 96 Wochen (derzeit laufend, Datenschnitt: Januar 2015, Datenbanksperre: Februar 2015) <p>Teil 1: Nach der Behandlung sollen die Teilnehmenden bis zu einem Jahr ab Studienbeginn oder bis zur Krankheitsprogression in zwei- bis vierwöchigen Intervallen die Studienzentren aufsuchen (Besuche 19 bis 30).</p> <p>Teil 2: Die Behandlung vollzieht sich über verschiedene Infusionsintervalle für bis zu 72 Wochen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten unkontrollierbarer Toxizität, je nachdem was zuerst auftritt.</p> <p>Studienteilnehmende, die die Therapie mit Daratumumab vor einer Krankheitsprogression abbrechen, sollen in einem vierwöchigen Intervall über sechs Monate beobachtet werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit zu bewerten (Nachbeobachtungsbesuche 1 – 6). Die Zeit der Nachbeobachtung endet früher bei Beginn einer neuen Krebstherapie oder Studienende.</p> <p>Im Fall einer Krankheitsprogression oder unkontrollierbarer Toxizität während der Behandlung werden die Betroffenen der Studie entzogen und eine alternative Behandlung nach Ermessen des Prüfpersonals eingeleitet.</p> <p>Die Studie endet insgesamt wenn Daratumumab in den teilnehmenden Ländern über den Handel verfügbar ist. Teilnehmende, deren Studienmedikation andauert, gehen dann zur Behandlung mit einem Handelspräparat über. Damit endet ihre Studienteilnahme.</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u></p> <p>Teil 1 der Studie wurde in vier Studienzentren (Dänemark=2, Niederlande=1, Schweden=1) und Teil 2 in sechs Studienzentren (Dänemark=2, Schweden=2, Niederlande=1, USA=1) durchgeführt.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pharmakokinetische Parameter (Serum-/Plasmakonzentrationen von Daratumumab) • Ansprechen gemäß internationaler Kriterien [13] • Relative Senkung der M-Proteine • Zeit bis zum Progress • Dauer des Ansprechens • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • entspricht primärem Zielkriterium
Subgruppenanalysen³⁾	<ul style="list-style-type: none"> • ausschließlich für die Kohorten 16 mg/kg KG, Teil 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Alter (18 - < 65, 65 - < 75, ≥ 75) ○ Ethnie (kaukasisch, andere) ○ Anzahl an Vortherapien (≤ 3, > 3) ○ Refraktär auf PI, IMiD, PI+IMiD, PI+IMiD+alkylierendes Agens, letzte vorherige

	<p>rige Therapie, Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Alkylierendes Agens, Bortezomib+Lenalidomid, Carfilzomib+Pomalidomid, Bortezomib+Lenalidomid+Carfilzomib, Bortezomib+Lenalidomid+Pomalidomid, Bortezomib+ Lenalidomid+Carfilzomib+Pomalidomid, Bortezomib+ Lenalidomid+Carfilzomib+Pomalidomid+ Thalidomid</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nierenfunktion (Kreatinin < 30 ml/min, ≥ 30 - < 60 ml/min, ≥ 60 ml/min) ○ Leberfunktion (normal, schwach, moderat, schwer) ○ Plasmazellen im Knochenmark (≤ 30 %, > 30 - ≤ 60 %, > 60 %) ○ Art des Myeloms (IgG, non-IgG)
--	--

¹⁾ Kriterium ist nicht näher definiert.

²⁾ Diese studienbedingte Begrenzung der Therapiedauer entspricht nicht der aktuellen Zulassung. Ergebnisse der drei Teilnehmenden werden ergänzend im Abschnitt 2.6.7 *Sicherheit* beschrieben.

³⁾ Alle Subgruppenanalysen waren im Studienprotokoll geplant.

Abkürzungen: CSR – Studienbericht; PI – Proteasominhibitor; IMiD – Immunmodulator; ECOG-PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KG – Körpergewicht; M-Protein – Myelomprotein; IgG – Immunglobulin G

Im Verlauf der Studie gab es 15 Änderungen am Studienprotokoll vom 13. Oktober 2007. Die Änderungen 1 bis 10 zwischen 14. November 2008 und 10. August 2011 galten Teil 1 der Studie. Alle weiteren Änderungen zwischen 19. Oktober 2012 und 24. Juni 2015 galten Teil 2. Relevante Änderungen betreffen vor allen Dingen die Intervention (siehe *Tabelle 4*) der Studie.

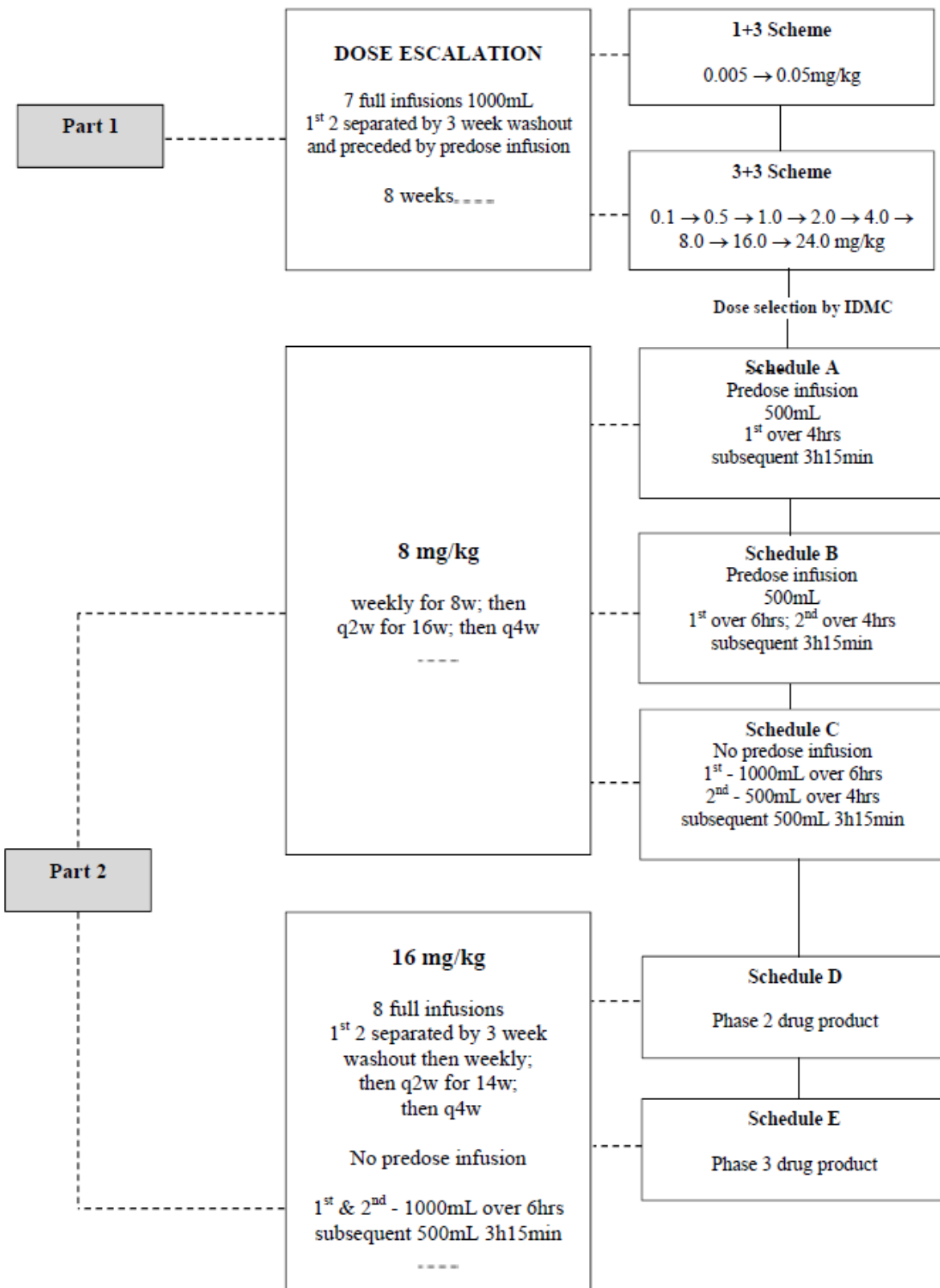
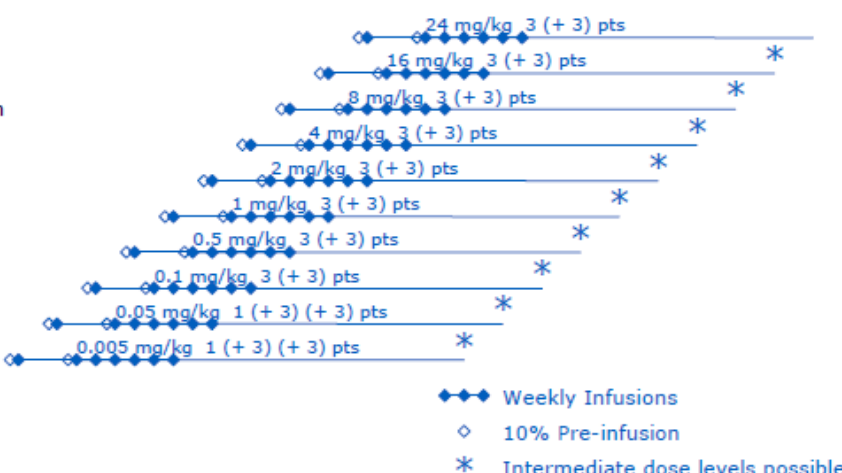


Abbildung 2: Schematische Übersicht der Studie GEN501

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in GEN501

Intervention	Kontrolle
<p><u>Teil 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierungen: 0,005; 0,05; 0,1; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 und 24 mg/kg KG • Teilnehmende erhielten bis zu sieben Vollinfusionen mit Daratumumab, wobei die erste Vollinfusion von einer dreiwöchigen Auswaschphase gefolgt wurde (Sicherheitsmonitoring); nachfolgende sechs Vollinfusionen wurden in wöchentlichen Abständen verabreicht (insgesamt achtwöchige Behandlung) • jeweils einen Tag vor den ersten beiden Vollinfusionen mit Daratumumab wurden Prä-Infusionen, 10 % der vollen Dosis, jedoch maximal 10 mg, verabreicht (Minimierung des IRR Risikos) <p>Part 1 Open-label, Dose Escalation</p>  <p>Abbildung 3: graphische Darstellung der Intervention in GEN501 Teil 1</p> <p><u>Teil 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A bis C (alle nicht zulassungskonform) • Kohorte D und E <ul style="list-style-type: none"> ○ 16 mg/kg KG Infusion ○ nach erster Infusion erfolgt eine dreiwöchige Ruheperiode, gefolgt von wöchentlichen Infusionen für sieben Wochen, danach zweiwöchentliche Infusionsintervalle für 14 zusätzliche Wochen, danach monatliche Infusionsintervalle für bis zu 72 Wochen oder bis PD oder bis zum Eintreten unkontrollierbarer Toxizität, je nachdem was zuerst auftritt ○ die ersten drei Teilnehmenden in Kohorte E mit Phase-3¹⁾ Daratumumab begannen die Behandlung sieben Tage zeitlich versetzt, um die Sicherheit zu gewährleisten 	-

<p>Part 2 Open-label,</p> <p>Schedule A Dose chosen by IDMC</p> <p>8 mg/kg 16 pts</p> <p>Schedule B – 500ml long first full infusion</p> <p>8 mg/kg 6-10 pts</p> <p>Schedule C – No pre-dose, 1000 ml long first full infusion</p> <p>8 mg/kg 6-10 pts</p> <p>Schedule D – optional pre-dose 1000 ml first two full infusions</p> <p>16 mg/kg 20 pts</p> <p>◆◆◆ Weekly Infusion ●●● Biweekly Infusions ●●● Monthly Infusions ◇ 10 mg Pre-infusion</p> <p>Key: IDMC = Independent Data Monitoring Committee; pts = patients</p> <p><i>Abbildung 4: graphische Darstellung der Intervention in GEN501 Teil 2</i></p>	
<p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <p>Prä-Infusionsmedikation</p> <p><u>Teil 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg Prednisolon oder Äquivalent i.v. vor den ersten beiden Prä- und Vollinfusionen Daratumumab • nach einer \geq Grad 3 Infusionsreaktion während der Infusion kann nach Pause oder Stopp der Infusion ein Glukokortikoid-Äquivalent zu 100 mg Prednisolon gegeben werden • Amendment 2: Einschränkung von Methylprednisolon auf 80 mg • Amendment 4: Steroid Prä-Medikation auch für alle folgenden Infusionen nach der zweiten Vollinfusion erlaubt <p><u>Teil 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg Methylprednisolon i.v. 60 min bis 2 h vor Behandlung • Bei keiner signifikanten IRR kann nach Visite 4 die Dosis auf 50 mg Methylprednisolon reduziert werden • zwischenzeitliche oder dauerhafte Steroide einer ähnlichen Dosis können ersetzt werden <p><u>Teil 1 und 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 g Paracetamol p.o. • Antihistamin (Clemastin 1 mg i.v., Cetirizin 10 mg p.o. oder ein Äquivalent) • in Teil 1 erfolgte die Prä-Medikation 30 min bis zwei Stunden und in Teil 2 ein bis zwei Stunden vor der Behandlung <p>Post-Infusionsmedikation</p> <p><u>Teil 1 (keine Post-Infusionsmedikation vor Amendment 8)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg Methylprednisolon p.o. (äquivalent zu 50 mg Prednisolon) am ersten und zweiten Tag nach jeder Vollinfusion <p><u>Teil 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 20-25 mg Methylprednisolon p.o. oder ein Äquivalent am ersten und zweiten Tag nach jeder Vollinfusion 	

- für Studienteilnehmer mit respiratorischen Problemen (z.B. FEV1 < 75 %) waren folgende Post-Medikationen zulässig:
 - Antihistamin (Clemastin 1 mg i.v., Cetirizin 10 mg p.o. oder ein Äquivalent) am ersten und zweiten Tag nach jeder Vollinfusion
 - Salbutamol Aerosol
 - Kontroll-Medikationen (z.B. inhalierbare Kortikosteroide ± langwirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist für Studienteilnehmer mit Asthma; Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD)

Untersagte Therapien

- Krebstherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms (inklusive systemischer Kortikosteroide)
- Radiotherapie (in Ausnahmefällen erlaubt)
- andere Forschungswirkstoffe

¹⁾ Die Phasen betreffen den Produktionsprozess des Arzneimittels. Phase 3 bedeutet hier ein Produkt aus der Massenproduktion.

Abkürzungen: KG – Körpergewicht; IRR – Infusionsreaktionen; PD – Krankheitsprogress; i.v. – intravenös; p.o. – oral; FEV1 – Einsekundenkapazität; COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

In diesem Abschnitt werden die Patientenrelevanz der vom pU vorgelegten Endpunkte sowie das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene dargestellt.

2.5.1 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien GEN501 und SIRIUS um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

2.5.2 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung werden folgende Endpunkte als bewertungsrelevant berücksichtigt:

Tabelle 5: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben	Mortalität	•	•
Gesamtansprechen	Morbidität	•	○ ¹⁾
Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen		•	-
Dauer des Ansprechens		•	-

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Progressionsfreies Überleben		•	-
Unerwünschte Ereignisse, Verträglichkeit	Sicherheit	•	•

- vom pU patientenrelevant eingestuft bzw. patientenrelevant und in der Nutzenbewertung berücksichtigt
- nicht patientenrelevant, aber da primärer Endpunkt der Studie SIRIUS, ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt
- nicht patientenrelevant und nicht in der Nutzenbewertung dargestellt;
- ¹⁾ Primärer Endpunkt der pivotalen Studie SIRIUS, wegen unklarer Patientenrelevanz und Validität für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt; Ergebnisse im Abschnitt 2.6.4 dargestellt.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in *Tabelle 6* bis *Tabelle 8*.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	<u>Operationalisierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitspanne vom Tag der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache • Zensierung (nicht verstorben oder Gesundheitszustand unbekannt): zuletzt dokumentiertes Datum mit Kontakt zur Studienteilnehmerin/zum Studienteilnehmer, bei Entzug der Einwilligungserklärung Datum der Zurücknahme
Bewertung	<u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. <u>Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, <u>der Verlängerung des Überlebens</u> , der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden in die Bestimmung des Zusatznutzens von Daratumumab eingeschlossen.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Gesamtansprechen (ORR)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Studienteilnehmende mit CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR) • Die Kategorisierung des Ansprechens erfolgte gemäß den IMWG-Kriterien [4,13]: <p><i>sCR (stringent Complete Response)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • negative Immunfixation im Serum oder im Urin und • Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und • < 5 % Plasmazellen im Knochenmark und • normale FLC Ratio (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und • Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vierfarbiger Durchflusszytometrie) <p><i>CR (Complete Response)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • negative Immunfixation im Serum oder im Urin und • Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und • < 5 % Plasmazellen im Knochenmark <p><i>VGPR (Very Good Partial Response)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar und • ≥ 90 % Reduktion des M-Protein im Serum und im Urin (< 100 mg/24 h) <p><i>PR (Partial Response)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50 % Reduktion des M-Protein im Serum und ≥ 90 % in 24 h oder auf < 200 mg/24 h im Urin • falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar, ist eine Verringerung der Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC auf > 50 % erforderlich • falls kein M-Protein im Serum und im Urin und der FLC Assay im Serum messbar, ist eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark ≥ 50 % erforderlich • Reduktion der Weichteilmanifestationen ≥ 50 % (falls zu Baseline vorhanden) <p>Methoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunfixation im Serum oder Urin/ FLC Ratio im Serum: Laboranalyse • Weichteilmanifestationen: klinische Untersuchung mit bildgebenden Verfahren zur Bestätigung • Plasmazellen im Knochenmark: Knochenmarkspunktion <p>Messzeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urin-/Serumanalysen: bei Einschluss, regelmäßig mit unterschiedlicher Häufigkeit im Verlauf der Behandlung als auch in der Nachbeobachtungszeit (6 Monate bei GEN501 und 8 Wochen nach Abschluss der Behandlung bei SIRIUS) • klinische Untersuchung: bei Einschluss, danach bei Bedarf oder bei positivem Befund zu Beginn regelmäßig im Verlauf der Behandlung, zuletzt 6 Monate bei GEN501 und 8 Wochen nach Abschluss der Behandlung bei SIRIUS

Morbidität	
	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkspunktion: bei Einschluss, einmal im Verlauf der Behandlung, zuletzt 6 Monate bei GEN501 und 8 Wochen nach Abschluss der Behandlung bei SIRIUS, zusätzlich bei Bedarf (Verdacht auf Rückfall, Bestätigung des Absprechens)
Bewertung	<p>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus verschiedenen Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzt.</p> <p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität:</u> Keiner der hier erhobenen Endpunkte gilt als etablierter Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte beim Multiplen Myelom. Vom pU sind keine Quellen angegeben, die die kausale Verbindung der hier erhobenen Endpunkte mit einem klinischen oder patientenrelevanten Symptom aktuell belegen.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Bis auf die Weichteilmanifestationen sind die einzelnen Endpunkte biochemisch bestimmte Laborparameter. Ob die Erfassung der Weichteilmanifestationen im Zusammenhang mit der Angabe von Schmerzen oder anderen Symptomen erfolgt, ist unklar (siehe oben). Die einzelnen Endpunkte zur Bestimmung des Gesamtansprechens werden entsprechend Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Da Gesamtansprechen der primäre Endpunkt der SIRIUS-Studie ist, werden Ergebnisse dazu im Abschnitt 2.6.4 ergänzend dargestellt, aber nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Abkürzungen: FLC – freie Leichtketten; M-Protein – Myelomprotein; IMWG – international Myeloma Working Group

Daten zu Endpunkten die der Kategorie Lebensqualität zuzuordnen wären, wurden in den Studien GEN501 und SIRIUS nicht erhoben.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des MedDRA (Version 17.0) kodiert und die Schwere der Ereignisse nach NCI-CTCAE (Version 4.03) klassifiziert. Dargestellt werden „treatment emergent adverse events“ (TEAEs), die mit Beginn der ersten Dosis und bis zu 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftreten.</p> <p>Übersicht Gesamthäufigkeiten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE¹): Ein UE mit Folgekrankheit muss als SUE gemeldet werden. • UE CTCAE-Grad 3/4 • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten

Sicherheit	
	Detaildarstellung (Auftreten bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer) <ul style="list-style-type: none"> • UE CTCAE-Grad 3/4 UE von besonderem Interesse (jeglichen Grades) <ul style="list-style-type: none"> • Infusionsbedingte Reaktionen • Infektionen und Infestationen • Bronchospasmen Methoden/Messzeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • kontinuierliche Dokumentation aller Beobachtungen und Patientenberichte • allgemein formulierte Fragestellungen wie „Haben Sie gesundheitliche Probleme?“ oder „Hatten Sie seit Ihrem letzten Besuch gesundheitliche Probleme?“
Bewertung	<u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. <u>Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen werden in die Bestimmung des Zusatznutzens von Daratumumab eingeschlossen.

¹⁾ Ein unerwünschtes Ereignis welches den Tod zur Folge hat, lebensbedrohlich ist, einer stationären Aufnahme oder der Verlängerung der stationären Behandlung bedarf, in anhaltende oder erhebliche Behinderungen oder Einschränkungen mündet oder zu angeborenen Anomalien führt wird als schwerwiegend bewertet. (siehe [9])

Abkürzungen: MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE – National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events

2.5.4 Statistische Methoden

In diesem Abschnitt werden die statistischen Methoden beschrieben, die in den einzelnen, für die Nutzenbewertung relevanten Studien zur Anwendung kamen. Metaanalytische Untersuchungen als auch indirekte Vergleiche sind nicht Teil der Protokolle beider Studien. Es handelt sich um post hoc geplante Analysen.

GEN501

Die Studie GEN501 diente der Erstellung des Sicherheitsprofils von Daratumumab. Sie erfolgte in zwei Teilen (siehe *Tabelle 3* und *Abbildung 2*). Formale statistische Hypothesentests waren für beide Teile nicht geplant.

Für Teil 1 war die Teilnahme von maximal 62 Personen geplant (siehe *Tabelle 3*). Für Teil 2 wurde eine Fallzahlplanung von bis zu 80 Personen basierend auf Annahmen zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Ereignissen getroffen.

Für die Nutzenbewertung relevante Analysen wurden mit den Daten des „All Treated Analysis Set“ aus Teil 2 durchgeführt. Hierzu zählen alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Für binäre und ordinale Endpunkte wurden die Häufigkeiten der Ereignisse bestimmt und zweiseitige, exakte 95 %-Konfidenzintervalle errechnet. Für Ereigniszeiten wurden die mediane Ereigniszeit und deren 95 %-Konfidenzintervall sowie die absolute und prozentuale Anzahl der Ereignisse berechnet. Kaplan-Meier Analysen wurden für die 16 mg/kg KG Kohorte nach Therapieansprechen und Nichtansprechen unterschieden. Diese Gruppen wurden mittels eines computergestützten Algorithmus basierend auf den IMWG-Kriterien [4,13] berechnet. Demzufolge werden Teilnehmende mit dokumentiertem CR, sCR, VGPR und PR (siehe *Tabelle 7*) der Gruppe mit Therapieansprechen zugeordnet.

Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten wurden deskriptiv dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Sicherheitsendpunkte und inklusive der Anzahl der Verstorbenen und die Todesursachen werden im Verlauf der Studie und für bis zu 30 Tage nach der letzten Infusion zusammengefasst.

Für den zweiten Teil der Studie waren Subgruppenanalysen für die Kohorten mit der 16 mg/kg Dosierung geplant (siehe *Tabelle 3*). Interimsanalysen als auch weitere statistische Tests sind nicht vorgesehen.

SIRIUS

Die Studie SIRIUS diente der Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab. Sie erfolgte analog des Simon's randomisierten Zwei-Stufen-Designs [19] in zwei Teilen (siehe *Tabelle 1* und *Abbildung 1*). Hierbei handelt es sich um ein adaptives Design mit geplanter Zwischenauswertung des primären Endpunktes. Auf diesem Ergebnis basieren geplante Veränderungen der Fallzahl des zweiten Studienteils. Die Hypothese „Die Behandlung mit Daratumumab führt bei bis zu 15 Prozent der Stichprobe zu einem Gesamtansprechen“ wurde zum Test aufgestellt (Null-Hypothese: $ORR \leq 15\%$; alternative Hypothese $ORR \geq 40\%$).

Bei einem einseitigem α -Level von 2,5 % und einer Teststärke von 85 % beträgt die Gesamtzahl an Teilnehmenden, die anhand ihres Ansprechens auswertbar sind, in jedem Behandlungsarm $n=36$. Unter der Annahme, dass 10 % nicht auswertbar sind, ergibt sich eine Gesamtzahl von bis zu 40 Personen je Behandlungsarm.

Ablauf des Simon's randomisierten Zwei-Stufen-Designs

Im ersten Teil der Studie können bis zu 90 Personen aufgenommen werden. Bei etwa 15 Teilnehmenden in jedem Behandlungsarm und hinreichend Daten (wie nach mindestens achtwöchiger Behandlung) zur Auswertung des Ansprechens war die Analyse des ersten Abschnittes geplant. Sollte die Behandlung ineffektiv sein und/oder nicht toleriert werden, muss die Studie an dieser Stelle abgebrochen werden und es werden keine weiteren Erkrankten eingeschlossen. Kann eine Behandlungsgruppe mit auswertbaren Daten von $n=36$ Teilnehmenden (kombiniert über beide Studienteile) in Teil 2 fortgeführt werden, wird die Null-Hypothese abgewiesen, wenn elf oder mehr Eingeschlossene mit Ansprechen beobachtet werden.

Wenn am Ende von Teil 1 der Studien feststeht, dass ein Behandlungsarm in Teil 2 evaluiert werden soll, werden bis zu 60 zusätzliche Personen aufgenommen. Insgesamt werden für den

ausgewählten Behandlungsarm während der gesamten Studie bis zu 100 Teilnehmende eingeschlossen.

Für die Nutzenbewertung relevante Analysen wurden mit den Daten des „All Treated Analysis Set“ analog zu Studie GEN501 durchgeführt.

Statistische Analysemethoden für Ansprechen, Gesamtüberleben und Sicherheitsendpunkte wurden analog derer in Studie GEN501 geplant (siehe oben). Zum Ersetzen fehlender Werte gibt es im Studienprotokoll keine Angaben. Sensitivitätsanalysen sind im Protokoll nicht vorgesehen. Subgruppenanalysen waren geplant (siehe *Tabelle 1*).

Zusammengefasste Analyse

Für die Zusammengefasste Analyse der Studien GEN501 (Teil 2) und SIRIUS wurden alle Patientinnen und Patienten der Datensätze ‚All Treated Analysis Set‘ verwendet, die mit einer Dosis von 16 mg/kg KG Daratumumab behandelt wurden.

Die statistischen Analysemethoden für die zusammengefassten Daten entsprechen denen der beiden Einzelstudien (siehe oben).

Indirekte Vergleiche

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden von Seiten des pU für die Gegenüberstellung von Daratumumab und Alternativtherapien indirekte Vergleiche geplant. Die zusammengefassten Ergebnisse der patientenindividuellen Daten der Daratumumab-Studien sollten den Behandlungsergebnissen mit anderen Therapien außer Daratumumab gegenübergestellt werden.

Zur Fragestellung „Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie in der Behandlung erwachsener 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, zu bewerten?“ wurde am 4. April 2016 vom pU eine systematische Literatursuche durchgeführt. Auf der Suchoberfläche des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) und jeweils einzeln in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE und EMBASE wurde nach relevanten Treffern gesucht. Folgende Kriterien wurden für die Suche und die Auswahl der Literatur festgelegt:

Tabelle 9: Kriterien des pU für die Suche und Auswahl geeigneter Quellen zu Alternativtherapien

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene 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	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [10]
2	Intervention	Daratumumab (Monotherapie)	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung	
3	Alternativ- therapie	Pomalidomid+loDex	Intervention abwei- chend	
4	Endpunkt(e)	Endpunkte aus den Nutzenkatego- rien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • gesundheitsbezogene Le- bensqualität • Sicherheit und Verträglich- keit 	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezoge- nen Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit ver- wendet werden kön- nen	Auswahl der Nutzen- kategorien nach Vorgaben der VerfO G-BA
5	Studientyp	RCT		
		Randomisierte kontrollierte, klini- sche Studien	Studien, die nicht ran- domisiert, nicht kon- trolliert oder klinisch sind	Gemäß § 5 Absatz 3 VerfO G-BA ist Er- gebnisunsicherheit bei RCT am gerings- ten (Evidenzklasse lb)
		weitere Untersuchungen		
	Nicht randomisierte, nicht vergle- ichende, klinische Studien	Nicht klinische Stu- dien, Case Reports	Falls keine RCT identifiziert werden, wird auf die nächst- mögliche verfügbare Evidenz zurückge- griffen	
6	Studiendau- er	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar	Klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, so dass eine Mindest- studiendauer nicht praktikabel ist
7	Sprache	Deutsch, Englisch	-	-
8	Zeitraum	ab 2003 bis heute	vor 2003	Entsprechend dem Label von Daratu- mumab, muss u.a. eine Vortherapie mit einem PI erfolgt sein. Bortezomib ist der erste zugelassene PI als Mono- oder Kombinationsthera- pie für die Behand- lung von erwachse- nen Patienten mit Multiplen Myelom und wurde 2004 zugelassen [11]
9	Publika-	Vollpublikation oder Bericht verfü- bar, der den Kriterien des CONS-	Keine Primärpublikati- on, Review- Artikel,	Siehe Anforderungen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
tionstyp ²⁾	ORT bzw. TREND Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Abstract, Poster	der VerfO G-BA

¹⁾ Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z.B. ClinicalTrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abkürzungen: CONSORT – Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; IMiD – Immunomodulator; loDex – niedrig-dosiertes Dexamethason; PI – Proteasominhibitor; RCT – Randomized Controlled Trial; TREND – Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerfO – Verfahrensordnung

Die Auswahl relevanter Publikationen erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Bei abweichenden Einschätzungen wurde bis zu einer Konsensfindung diskutiert, möglich ist die Einbeziehung einer dritten Person.

Der pU plante nicht-adjustierte indirekte Vergleiche für die Endpunkte Gesamtüberleben, Sicherheit und Verträglichkeit sowie einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) für den Endpunkt Gesamtüberleben. Nach Einschätzung des pU ermöglicht der MAIC die Kombination patientenindividueller Daten, wie hier aus den Herstellerstudien mit publizierten Daten zur Vergleichsbehandlung. Die Methodik dazu beschreibt der pU folgendermaßen:

Für den MAIC werden im ersten Schritt nach der systematischen Suche und Auswahl relevanter Literatur die Eigenschaften der ausgewählten Studien sorgfältig mit denen der Daratumumab-Studien verglichen. Insbesondere sollen die Vergleichbarkeit von Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Eigenschaften der Stichprobe bei Studienbeginn geprüft werden. Die Verfügbarkeit von patientenindividuellen Daten für die Vergleichsstichproben soll geprüft werden.

Im zweiten Schritt erfolgt eine detaillierte Prüfung und gegebenenfalls Anpassung der patientenindividuellen Daten an die Definition, Erhebung und Analyse der Endpunkte in den publizierten Daten. Ist dies nur begrenzt möglich sollen Sensitivitätsanalysen in Erwägung gezogen werden.

Im dritten Schritt wird die Stichprobe der Daratumumabstudien auf die Personen reduziert, die auch für eine Teilnahme an der Vergleichsstudie in Frage kommen. Danach werden die patientenindividuellen Daten der übrigen Mitglieder der Daratumumabstichprobe insofern neu gewichtet, dass die Mittelwerte oder Verteilungen der relevanten Basisvariablen denen der Vergleichsstudie entsprechen. Dies wird ähnlich wie beim Gewichten von „propensity scores“ nach dem Model von Signorovitch et al. [17,18] erreicht. Die Anpassung der beiden Populationen sollte auf Faktoren beruhen, die wesentlichen Einfluss auf die Effektmaße haben können. Diese Parameter wurden im Rahmen von Gesprächen mit ärztlichen Expertinnen und Experten identifiziert und entsprechend der Relevanz einer konsistenten Wirkung auf die Überlebenszeit priorisiert. Dazu gehörten (in der Reihenfolge ihrer Relevanz für das Ergebnis): Refraktäritätsstatus gegenüber Lenalidomid und/oder Bortezomib, Anzahl der vorherigen Therapien, Kreatininclearance, Performance-Status (ECOG-Score), Zeit seit der Diagnose, Myelom-Subtyp, Ethnie (genetisch), Vorhandensein von Knochenläsionen, autologe Stammzelltransplantation und Alter.

Nach der Anpassung der Stichproben können die Ergebnisse der Behandlungsgruppen mit Hilfe gewichteter statistischer Tests verglichen werden, die die gleichen Gewichte integrieren, die im Anpassungsprozess entwickelt wurden. Zur Vorbereitung werden die Daten aus verfügbaren Kaplan-Meier Kurven der Publikationen mit Hilfe von Software digitalisiert und über eine Simulation möglichst präzise rekonstruiert. Auf diese Weise nachgebildete patientenindividuelle Daten wurden für Proportional Hazard Modelle genutzt. Hazard Ratios und deren 95 %-Konfidenzintervalle von Daratumumab gegenüber der Alternativtherapie wurden geschätzt. Die Signifikanz eines potentiellen Unterschieds wurde auf Basis eines logrank-Tests bewertet. Für beide Gruppen wurden jeweils der absolute und prozentuale Anteil der Ereignisse und die mediane Überlebenszeit inklusive des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls bestimmt. Kaplan-Meier Plots wurden zur visuellen Darstellung des Unterschieds zwischen den Behandlungen angefertigt. Für den indirekten Vergleich der Verträglichkeit wurden aggregierte Werte aus den Publikationen verwendet. Ist eine beobachtete Häufigkeit innerhalb der Vierfeldertafel 0, wurde den Häufigkeiten der Wert $\frac{1}{2}$ hinzuaddiert, um relative Risiken berechnen zu können (siehe auch [8,20]). Das relative Risiko und dessen 95 %-Konfidenzintervall wurden mit Hilfe einer log-binomialen Regression ermittelt.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse des primären Endpunktes sowie weiterer, als patientenrelevant erachteter Endpunkte der Studien GEN501 und SIRIUS dargestellt. Relevante Ergebnisse der Studie MMY1002 zu Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab als Monotherapie werden im Abschnitt 2.6.7 ergänzend beschrieben.

Vollständige Ergebnisse der Studien GEN501 und SIRIUS liegen in den jeweiligen Studienberichten mit Datenschnitt vom 9. Januar 2015 und Teilergebnisse zum Überleben in je einem Addendum mit Datenschnitt vom 30. Juni 2015 vor. Diese sind in den folgenden Tabellen dargestellt. Vom letzten Datenschnitt im Dezember 2015 liegen zusätzliche Überlebensdaten vor, die auch für den indirekten Vergleich mittels MAIC verwendet wurden. Das finale Addendum liegt jeweils bisher nicht vor.

2.6.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen

Als weitere Untersuchungen hat der pU zusammengefasste Analysen aus Daten der Studien GEN501 und SIRIUS sowie indirekte Vergleiche geplant. Als Ergebnis seiner Literaturrecherchen hat der pU Publikationen zur Studie NIMBUS für seine weiteren Untersuchungen genutzt [3,15,16,21]. Die NIMBUS-Studie ist eine offene, randomisierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason im Vergleich zu einer hochdosierten Dexamethasontherapie für Menschen mit refraktärem Multiplem Myelom. Als Informationsquelle diente auch der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov [2] und die Einschätzung der EMA zu Pomalidomid [7]. Wegen Zweifeln an der Angemessenheit der zusammengefassten Analysen als auch der indirekten Vergleiche werden Ergebnisse dieser Untersuchungen ergänzend im Text beschrieben. Die kritische Bewertung der Suche und Auswahl der relevanten Quellen als auch der angewendeten Methoden findet sich im Abschnitt 3.2. dieser Nutzenbewertung.

2.6.2 Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zu GEN501 und SIRIUS (Kohorten mit Dosierung 16mg/kg KG, All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)

Studie	GEN501 Teil 2 n = 42		SIRIUS Behandlungsarm A n= 106
	Kohorte D n= 20	Kohorte E n= 22	
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation n (%) ¹⁾	16 (80,0)	12 (54,5)	90 (84,9)
unerwünschte Ereignisse n (%)	0	1 (4,5)	5 (4,7)
Krankheitsprogression n (%)	16 (80,0)	7 (31,8)	82 (77,4)
Entscheidung des Arztes n (%)	0	4 (18,2)	0
Lost to Follow-up n (%)	k.A.	k.A.	0
Tod n (%) ²⁾	k.A.	k.A.	0
Protokollverletzung n (%)	k.A.	k.A.	k.A.
Entzug der Einverständniserklärung n (%)	k.A.	k.A.	3 (2,8)
Mediane Behandlungsdauer ³⁾ Monate (min;max)	5,4 (0,0;13,8)		2,8 (0,03;14,2)
erhaltene Gesamtdosis (aus vollständigen Infusionen) mg/kg			
Mittelwert (SD)	195,9 (103,0)		198,6 (97,0)
Median (min;max)	208,2 (15,3;379,5)		176,0 (1,9;416,8)
Mediane Beobachtungsdauer ⁴⁾ Monate (min;max)	10,2 (k.A.;k.A.)		9,3 (0,5 ⁵⁾ ;14,4)

¹⁾ Berücksichtigt nur Patientinnen und Patienten, die die Therapie mit Daratumumab bis zum Datenschnitt abgebrochen haben.

²⁾ hier nur Todesfälle in der Behandlungsphase.

³⁾ Behandlungsdauer errechnet sich wie folgt: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1)/(365.25/12).

⁴⁾ Beobachtungsdauer in Monaten errechnet sich wie folgt: aktuellstes Nachbeobachtungsdatum – Datum der ersten Dosis + 1)/(365.25/12).

⁵⁾ Kennzeichnet Verstorbene im Verlauf der Studiendauer hinweg.

Abkürzungen: k.A. – keine Angabe

In der Studie SIRIUS wechselten drei Teilnehmende aus dem Behandlungsarm B (8 mg/kg KG) in den Behandlungsarm A (16 mg/kg KG). Für die Analysen verblieben deren Daten im Behandlungsarm B.

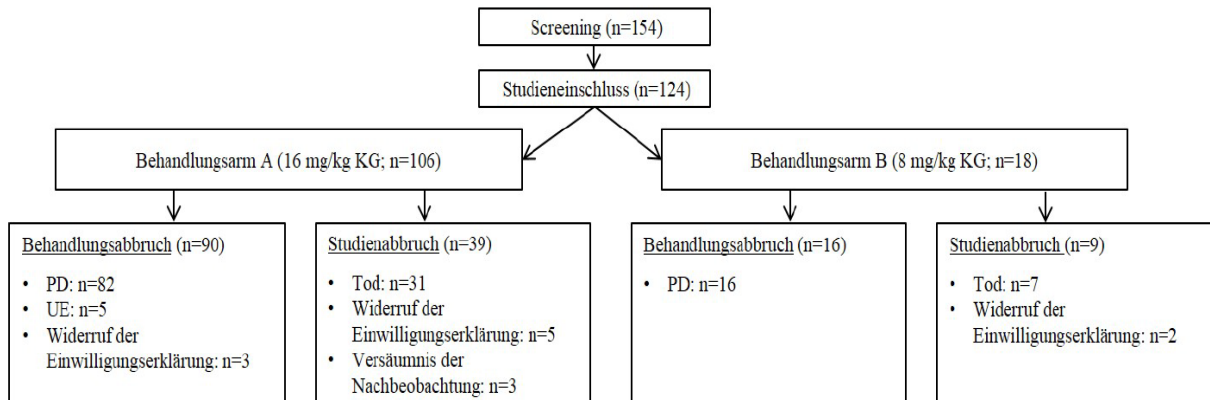


Abbildung 5: Patientenfluss der Studie SIRIUS

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen in GEN501 und SIRIUS zu Beginn der Studien (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)

	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n= 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n= 106
<i>Demographie</i>		
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	63,8 (8,3)	62,9 (10,0)
Median (min;max)	64,0 (44;76)	63,5 (31;84)
<i>Geschlecht n (%)</i>		
Männlich	27 (64,3)	52 (59,1)
Weiblich	15 (35,7)	54 (50,9)
<i>Ethnie (genetisch) n (%)</i>		
Kaukasier/weiß	32 (76,2)	84 (79,2)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2,4)	15 (14,2)
asiatisch	0	4 (3,8)
andere	1 (2,4)	1 (0,9)
unbekannt	0	1 (0,9)
nicht berichtet	8 (19,0)	1 (0,9)
<i>Ethnie n %</i>		
spanisch oder lateinamerikanisch	1 (2,4)	k.A.
nicht spanisch oder lateinamerikanisch	33 (78,6)	k.A.
nicht berichtet	8 (19,0)	k.A.
<i>Größe (cm)</i>		n = 104 ¹⁾
Mittelwert (SD)	169,5 (9,9)	167,6 (10,6)
Median (min;max)	170,5 (142,0;189,5)	167,6 (139,0;196,0)

	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n= 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n= 106
<i>Gewicht (kg)</i>		
Mittelwert (SD)	77,9 (21,5)	75,8 (18,9)
Median (min;max)	78,5 (43,0;141,8)	75,5 (38,4;140,0)
<i>ECOG, n (%)</i>		
0	12 (28,6)	29 (27,4)
1	28 (66,7)	69 (65,1)
2	2 (4,8)	8 (7,5)
<i>Krankheitsmerkmale</i>		
<i>Myelomtyp nach Immunfixation n (%)</i>		
IgG	24 (57,1)	49 (46,2)
IgA	4 (9,5)	22 (20,8)
IgM	1 (2,4)	0
IgD	1 (2,4)	3 (2,8)
IgE	0	0
Leichtketten	9 (21,4)	30 (28,3)
Kappa	5 (11,9)	17 (16,0)
Lambda	4 (9,5)	13 (12,3)
biklonal	3 (7,1)	0
freie Leichtketten im Serum ²⁾	0	2 (1,9)
<i>ISS Staging n (%)</i>		
I	k.A.	26 (24,5)
II	k.A.	40 (37,7)
III	k.A.	40 (37,7)
<i>Zytogenetisches Profil^{3) n⁴⁾ (%)}</i>		n= 95 ¹⁾
T (4;14)	k.A.	9 (9,5)
Del17p	k.A.	16 (16,8)
Del13q	k.A.	30 (31,6)
Amp1q21	k.A.	23 (24,2)
Andere ⁵⁾	k.A.	43 (45,3)
<i>Zeit seit Erstdiagnose (Monate)⁶⁾</i>		
Mittelwert (SD)	84,6 (53,5)	72,7 (48,7)
Median (min;max)	69,0 (9,2;284,5)	57,1 (13,2;285,6)
<i>Anzahl der Knochenläsionen n (%)</i>		n = 105 ¹⁾
keine	6 (14,3)	31 (29,5)
1 bis 3	1 (2,4)	17 (16,2)
4 bis 10	13 (31,0)	20 (19,0)
mehr als 10	22 (52,4)	37 (35,2)
<i>Anzahl extramedullärer Plasmazytome n (%)</i>		
0	38 (90,5)	92 (86,8)
≥ 1	4 (9,5)	14 (13,2)

	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n= 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n= 106
<i>Anteil an Plasmazellen im Knochenmark n (%)</i>		n = 104 ¹⁾
< 5 Prozent	21 (50,0)	9 (8,7)
≥ 5 - ≤ 10 Prozent	9 (21,4)	15 (14,4)
> 10 - ≤ 30 Prozent	7 (16,7)	24 (23,1)
> 30 Prozent	5 (11,9)	56 (53,8)
<i>Diffuse myelomabhängige Osteopenie n (%)</i>		
ja	k.A.	43 (40,6)
nein		63 (59,4)
<i>Vorbehandlung des Multiplen Myeloms</i>		
<i>Anzahl bisheriger Therapielinien n (%)</i>		
≤ 3	16 (38,1)	19 (17,9)
> 3	26 (61,9)	87 (82,1)
Mittelwert (SD)	4,9 (2,6)	5,6 (2,4)
Median (min;max)	4,0 (2;12)	5,0 (2,14)
<i>Vorbehandlung mit PI n (%)</i>		
gesamt	42 (100,0)	106 (100,0)
Bortezomib	42 (100,0)	105 (99,1)
Carfilzomib	8 (19,0)	53 (50,0)
<i>Vorbehandlung mit IMiD</i>		
gesamt	40 (95,2)	106 (100,0)
Lenalidomid	40 (95,2)	105 (99,1)
Pomalidomid	15 (35,7)	67 (63,2)
Thalidomid	19 (45,2)	47 (44,3)
<i>Vorbehandlung mit PI und IMiD⁷⁾ n (%)</i>	40 (95,2)	106 (100,0)
<i>Vorbehandlung mit Steroiden n (%)</i>		
gesamt	42 (100,0)	106 (100,0)
Dexamethason	k.A.	106 (100,0)
Prednison	k.A.	39 (36,8)
<i>Vorbehandlung mit Chemotherapie n (%)</i>		
gesamt	37 (88,1)	106 (100,0)
alkylierende Wirkstoffe ⁸⁾	39 (92,9)	106 (100,0)
Anthrazykline	19 (45,2)	55 (51,9)
<i>Autologe Stammzelltransplantation n (%)</i>	31 (73,8)	85 (80,2)
<i>Allogene Stammzelltransplantation n (%)</i>	0	k.A.
<i>Radiotherapie n (%)</i>	7 (16,7)	37 (34,9)
<i>Refraktäritätsstatus</i>		

	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n= 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n= 106
<i>Refraktär gegenüber PI/IMiD n (%)</i>		
PI und IMiD	27 (64,3)	101 (95,3)
PI	3 (7,1)	3 (2,8)
IMiD	4 (9,5)	1 (0,9)
keinem	8 (19,0)	1 (0,9)
<i>Refraktär gegenüber PI+IMiD+ALKY n (%)</i>	21 (50,0)	79 (74,5)
<i>Refraktär gegenüber letzter Therapielinie n (%)</i>	32 (76,2)	103 (97,2)

¹⁾ Nur bei Abweichung von der Gesamtstichprobe dargestellt.

²⁾ Nicht durch Immunfixation festgestellt, nur im Serum.

³⁾ Durch FISH und/oder Karyotypisierung festgestellt.

⁴⁾ Ausschließlich Fälle mit verfügbaren Daten zur Zytogenetik berücksichtigt.

⁵⁾ Umfasst andere Arten von Anomalien oder normale Ergebnisse.

⁶⁾ Angaben für SIRIUS sind eigene Berechnungen aus Originaldaten in Jahren.

⁷⁾ Betroffene können die Wirkstoffe in unterschiedlichen Therapieregimen erhalten haben.

⁸⁾ Schließt alkylierende Wirkstoffe oder autologe Stammzelltransplantation ein.

Abkürzungen: KG – Körpergewicht; ALKY – alkylierende Wirkstoffe inklusive autologer Stammzelltransplantation; PI – Proteasom-inhibitor; IMiD – Immunomodulator; BORT – Bortezomib; LEN – Lenalidomid; CARF – Carfilzomib; POM – Pomalidomid; THAL – Thalidomid; k.A. – keine Angabe

2.6.3 Mortalität

Zum Datenschnitt vom 30. Juni 2015 lag die mediane Nachbeobachtungszeit bei 15,2 Monaten für die Teilnehmenden der Studie GEN501 und bei 14,7 Monaten für die Teilnehmenden der Studie SIRIUS.

Tabelle 12: Ergebnisse zur Mortalität aus GEN501 und SIRIUS (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 30. Juni 2015)

Studie	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n = 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n = 106
Gesamtüberleben (in Monaten)		
Anzahl der Verstorbenen n (%)	11 (26,2)	47 (44,3)
unerwünschte Ereignisse n (%)	1 (2,4)	2 (1,9)
Krankheitsprogression n (%)	8 (19,0)	44 (41,5)
andere n (%)	2 (4,8)	1 (0,9)
unbekannt n (%)	0	0
Verstorben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosierung n (%)	2 (4,8)	12 (11,3)

Studie	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n = 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n = 106
unerwünschte Ereignisse n (%)	1 (2,4)	2 (1,9)
Krankheitsprogression n (%)	1 (2,4)	10 (9,4)
andere n (%)	0	0
Anzahl der Zensierten n (%)	31 (73,8)	59 (55,7)
Kaplan-Meier-Schätzer		
Median (95 % Konfidenzintervall)	n.e. (19,9;n.e.)	17,5 (13,7;n.e.)
Gesamtüberlebensrate nach 6 Monaten (95 % KI)	88,1 (73,7;94,9)	81,8 (73,0;88,0)
Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten (95 % KI)	78,6 (62,9;88,2)	64,7 (54,5;73,1)

Abkürzungen: KG – Körpergewicht; n.e. - nicht erreicht

Weitere Untersuchungen – zusammengefasste Analyse

In der zusammengefassten Analyse lag die mediane Nachbeobachtungsdauer zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes (30.Juni 2015) bei etwa 15 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 19,9 Monate (95 %-KI: 15,1;n.e.). Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnittes (Dezember 2015) lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 20,7 Monaten. Bei 16 Verstorbenen aus GEN501 und 57 Verstorbenen aus SIRIUS lag das mediane Gesamtüberleben bei 20,1 Monaten (95 %-KI: 16,6;n.e.).

Weitere Untersuchungen - Indirekte Vergleiche

Zum Zeitpunkt der letzten Datenanalyse der Studie NIMBUS im September 2013 lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 15,4 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben betrug laut Publikation 13,1 Monate. Über eine Simulation wurden die Daten aus Dimopoulos et al, 2015 so rekonstruiert, dass für die Studie NIMBUS Daten mit einer medianen Überlebenszeit von 13,5 Monaten für den indirekten Vergleich resultierten. Aus dem nichtadjustierten indirekten Vergleich mit Daten vom dritten Datenschnitt am 31. Dezember 2015 ergibt sich eine geringere Wahrscheinlichkeit zu Versterben unter der Behandlung mit Daratumumab: HR 0,61 (95 % KI: 0,46 bis 0,81). Für den Matching-adjustierten indirekten Vergleich konnten die Ergebnisse von 66 Personen aus der zusammengefassten Daratumumabstichprobe berücksichtigt werden, die pomalidomidnaiv waren. Auf eine Adjustierung der Variablen Ethnie (genetisch), Vorhandensein von Knochenläsionen, autologe Stammzelltransplantation und Alter musste wegen der geringeren Fallzahl verzichtet werden. Als Ergebnis der Analyse ergibt sich eine HR von 0,33 (95 % KI: 0,17 bis 0,66). Da mit der geringen Größe der Population eine größere Aussageunsicherheit verbunden ist, präsentiert der pU die Ergebnisse der Population inklusive derer die eine Vortherapie mit Pomalidomid hatten (n = 136) als primäre Analyse. Hier konnte für alle relevanten Variablen adjustiert werden: HR 0,56 (95 % KI: 0,38 bis 0,83).

2.6.4 Morbidität

Als Morbiditätsendpunkt werden die Ergebnisse der Studien GEN501 (Teil 2) und SIRIUS für das „Gesamtansprechen“ ergänzend dargestellt, aber in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (siehe *Tabelle 4*).

Tabelle 13: Ergebnisse zur Morbidität aus GEN501 und SIRIUS (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)

Studie	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n= 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n= 106
Gesamtansprechen¹⁾ (ORR) n (%); 95 % KI für %		
ORR ²⁾	15 (35,7); 21,6 bis 52,0	31 (29,2); 20,8 bis 38,9
sCR	0	3 (2,8); 0,6 bis 8,0
CR	2 (4,8); 0,6 bis 16,2	0
VGPR	2 (4,8); 0,6 bis 16,2	10 (9,4); 4,6 bis 16,7
PR	11 (26,2); 13,9 bis 42,0	18 (17,0); 10,4 bis 25,5

¹⁾ In der SIRIUS-Studie wurde das Krankheitsansprechen durch ein unabhängiges Fallprüfungskomitee (IRC) erhoben, in der GEN501-Studie (Teil 2) mittels computergestütztem Algorithmus.

²⁾ ORR = sCR + CR + VGPR + PR

Abkürzungen: KG – Körpergewicht; ORR – Overall Response Rate; PR – Partial Response; sCR – Stringent Complete Response; VGPR – Very Good Partial Response

Weitere Untersuchungen – zusammengefasste Analyse

Bei 46 Patientinnen und Patienten mit positiver Gesamtansprechrates aus 148 der zusammengefassten Studienpopulationen ergibt sich ein prozentualer Anteil von 31,1 Prozent mit einem Konfidenzintervall von 23,7 bis 39,2 Prozent.

2.6.5 Lebensqualität

Daten zur Erfassung der Lebensqualität wurden in den Studien GEN501 und SIRIUS nicht erhoben.

2.6.6 Subgruppenanalysen

Für die Ergebnisse zum Gesamtansprechen aus den Studien GEN501 Teil 2 und SIRIUS wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Wegen der unklaren Patientenrelevanz des Endpunktes werden die Ergebnisse hier nicht dargestellt. Aus Sicht der EMA waren die Ergebnisse zum Gesamtansprechen konsistent über die verschiedenen, klinisch relevanten Subgruppen [6].

2.6.7 Sicherheit

In diesem Abschnitt werden ergänzend die Daten der drei Patientinnen und Patienten, die acht Wochen lang mit 16 mg/kg KG Daratumumab mono in Teil 1 der Studie GEN501 behandelt wurden, beschrieben.

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen - Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase der Studien GEN501 und SIRIUS (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)

mindestens ein ...	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n = 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n = 106
UE	41 (97,6)	105 (99,1)
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 ¹⁾	11 (26,2)	71 (67,0) ²⁾
SUE	14 (33,3)	32 (30,2)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (2,4)	5 (4,7)
UE, das zum Tod führte	1 (2,4)	2 (1,9)

¹⁾ eigene Berechnungen, im Original jeweils Anzahl der einzelnen Grade aufgelistet.

²⁾ Anzahl der Fälle mit Grad 5 ist neun. Davon wurden sieben auf Krankheitsprogression zurückgeführt.

Abkürzungen: KG – Körpergewicht; UE – unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE – National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE – schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Art der unerwünschten Ereignisse

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die verschiedenen Formen der häufig aufgetretenen unerwünschten Ereignisse.

Tabelle 15: UE mit Inzidenz ≥ 10 % der Studien GEN501 und SIRIUS (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n= 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n= 106
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (64,3)	74 (69,8)
Ermüdung	17 (40,5)	42 (39,6)
Fieber	7 (16,7)	17 (16,0)
Asthenie	k.A.	12 (11,3)
grippeähnliche Erkrankung	k.A.	k.A.
Schüttelfrost	5 (11,9)	k.A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28 (66,7)	65 (61,3)
Husten	9 (21,4)	22 (20,8)
verstopfte Nase	6 (14,3)	19 (17,9)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Daratumumab

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n= 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n= 106
Atemnot	6 (14,3)	16 (15,1)
allergischer Schnupfen	10 (23,8)	k.A.
Oropharynxschmerzen	5 (11,9)	k.A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (47,6)	64 (60,4)
Übelkeit	9 (21,4)	31 (29,2)
Erbrechen	k.A.	19 (17,9)
Diarrhö	6 (14,3)	18 (17,0)
Obstipation	k.A.	17 (16,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	24 (57,1)	64 (60,4)
Rückenschmerz	10 (23,8)	23 (21,7)
Gelenkschmerz	5 (11,9)	20 (18,9)
Schmerz in Extremität	5 (11,9)	18 (17,0)
Brustschmerz (Skelettmuskulatur)	k.A.	13 (12,3)
Knochenschmerz	5 (11,9)	k.A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (23,8)	61 (57,5)
Anämie	k.A.	35 (33,0)
Thrombozytopenie	k.A.	27 (25,5)
Neutropenie	5 (11,9)	24 (22,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (64,3)	54 (50,9)
Infektion der oberen Atemwege	7 (16,7)	19 (17,9)
Nasopharyngitis	10 (23,8)	k.A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	k.A.	53 (50,0)
Appetitverlust	k.A.	19 (17,9)
Hyperkalziämie	k.A.	18 (17,0)
Hypokaliämie	k.A.	11 (10,4)
Gefäßerkrankungen	k.A.	25 (23,6)
Bluthochdruck	k.A.	12 (11,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	k.A.	22 (20,8)
Niereninsuffizienz	k.A.	11 (10,4)
Proteinurie	k.A.	k.A.

Abkürzungen: KG – Körpergewicht; k.A. – keine Angabe

UE des CTCAE-Grades 3 oder höher

Für die elf Personen aus Teil 2 der Studie GEN501 wurden neben Laborparametern Pneumonie, Herpes zoster, peripheres Ödem, Fieber und Knochenschmerz als mit Grad 3 und mehr bewertet. Ein Todesfall ist auf Pneumonie zurückzuführen. Bei den 62 Personen aus der Studie SIRIUS traten neben Laborparametern Pneumonie, Weichteilinfektion, muskuloskelettaler Schmerz, Kopfschmerz, Bauchschmerz, Fraktur, Hypertonie, Müdigkeit, Bronchospasmus und Niereninsuffizienz auf. Als Ursachen für die zwei Todesfälle der Studie SIRIUS wurden eine

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Daratumumab

allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes und ein Herz- und Atemstillstand festgestellt.

Schwerwiegende UE

Für die 14 Personen aus Teil 2 der Studie GEN501 wurden neben Laborparametern Pneumonie, Herpes zoster, Windpocken, Fieber, periphere Ödeme, Vorhofflimmern, Übelkeit, Fraktur mit Rückenmarkskompression und Knochenschmerz als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Neben auffälligen Laborparametern wurden für die 32 Personen aus der Studie SIRIUS Pneumonie, allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes und muskuloskeletale Brustschmerzen als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beschrieben.

Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

Zu den Ursachen für die „unterbrochene“ Studienmedikation bei einem Fall aus Teil 1 der Studie GEN501 konnten keine weiterführenden Informationen identifiziert werden. Der Fall aus Teil 2 der Studie GEN501 ist auf Pneumonie zurückzuführen. Die fünf Personen aus der Studie SIRIUS haben wegen allgemeiner Verschlechterung des Gesundheitszustandes, H1N1 Influenza, Hyperkalzämie und Rückenmarkskompression die Studienmedikation abgebrochen.

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Folgende unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades wurden vom pU mit besonderem Interesse beobachtet: infusionsbedingte Reaktionen, Infektionen und Infestationen sowie Bronchospasmen.

Tabelle 16: UE von besonderem Interesse jeglichen Grades der Studien GEN501 und SIRIUS (All Treated Analysis Sets, Datenschnitt 9. Januar 2015)

Unerwünschte Ereignisse	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n= 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n= 106
Infusionsbedingte Reaktionen	31 (74,0)	45 (42,5)
allergischer Schnupfen	10 (23,8)	k.A.
Husten	6 (14,3)	6 (5,7)
Hustenreiz	k.A.	7 (6,6)
Atemnot	k.A.	6 (5,7)
verstopfte Nase	4 (9,5)	13 (12,3)
Schüttelfrost	4 (9,5)	6 (5,7)
Übelkeit	3 (7,1)	5 (4,7)
Erbrechen	1 (2,4)	6 (5,7)
Kopfschmerz	k.A.	2 (1,9)
Hypertonie	2 (4,8)	k.A.
Bronchospasmen	0	4 (3,8)
Fieber	k.A.	k.A.
grippeähnliche Erkrankung	k.A.	k.A.
Juckreiz	k.A.	2 (1,9)

Unerwünschte Ereignisse	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n= 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n= 106
Hyperzytokinämie	k.A.	k.A.
Infektionen und Infestationen	27 (64,0)	54 (50,9)
Infektionen der oberen Atemwege	k.A.	19 (17,9)
Pneumonie	2 (4,8) ¹⁾	11 (10,4)
Sinusitis	k.A.	7 (6,6)
Harnwegsinfekt	k.A.	6 (5,7)
Bronchitis	k.A.	4 (3,8)
Herpes zoster	1 (2,4) ¹⁾	k.A.

¹⁾ CTCAE-Grad 3/4

Abkürzungen: KG – Körpergewicht; k.A. – keine Angabe

Weitere sicherheitsrelevante Aspekte

Von den drei Menschen, die acht Wochen lang mit 16 mg/kg KG Daratumumab mono in Teil 1 der Studie GEN501 behandelt wurden, hatten alle mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Es handelte sich dabei um Fieber, grippeähnliche Erkrankung und Proteinurie. Eine Person aus Teil 1 der Studie GEN501 erlitt Fieber und Verwirrungszustand als unerwünschtes Ereignis Grades 3 oder 4. Zwei Fälle schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden als Fieber, Pneumonie und Verwirrungszustand dokumentiert. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in dieser Gruppe Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Juckreiz, Hyperzytokinämie (als infusionsbedingte Reaktionen) und Pneumonie (als Infektion) beobachtet.

Von den fünf Menschen, die in der supportiven japanischen Studie MMY1002 16mg/kg KG Daratumumab als Monotherapie erhalten haben, hatten alle mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Am häufigsten handelte es sich um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, aber auch allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden berichtet. Davon hatten fünf den Schweregrad 3 oder 4. Neben auffälligen Laborparametern handelte es sich dabei um einen Fall von Pneumonie. Für zwei waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Es handelte sich um Fieber, Pneumonie und Kopfschmerzen. Eine Person hat die Therapie wegen UE unterbrochen.

Weitere Untersuchungen – zusammengefasste Analyse

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes für die zusammengefasste Analyse im Januar 2015 betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer etwa zehn Monate. Bei 98,6 Prozent der Teilnehmenden an den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) traten unerwünschte Ereignisse auf. Der Anteil mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug 31,1 Prozent. Gut die Hälfte (54,7 Prozent) der Kohorte zeigte unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4. Bei 2,0 Prozent der Probandinnen und Probanden führten unerwünschte Ereignisse zum Tod, bei 4,1 Prozent zum Abbruch der Therapie. Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 51,4 Prozent der Teilnehmenden beobachtet und Infektionen bei 54,7 Prozent. Das Auftreten von Bronchospasmen war für 3,4 Prozent der Gesamtgruppe dokumentiert.

Weitere Untersuchungen – nichtadjustierte Indirekte Vergleiche

Trotz nicht validem indirekten Vergleich werden die Angaben des pU hier vollständig berichtet: Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein Unterschied zwischen Daratumumab als Monotherapie und der Therapie Pomalidomid+loDex (RR [95% KI]: 1,00 [0,97 bis 1,02]).

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Therapie Pomalidomid+loDex (RR [95%-KI]: 0,51 [0,39 bis 0,66]). Ebenso verhält es sich bei unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad 3/4 (RR [95% KI]: 0,63 [0,54 bis 0,74]) als auch bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten (RR [95% KI]: 0,39 [0,17 bis 0,92]) sowie bei unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten (RR [95% KI]: 0,14 [0,04 bis 0,44]).

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

In diesem Abschnitt werden die oben aufgezeigten Informationen diskutiert. Die vorgelegten Daten und Informationen sollen die Beantwortung folgender Fragestellung unterstützen:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie in der Behandlung erwachsener 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, zu bewerten?

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Daratumumab

In die Studie GEN501 konnten Erkrankte eingeschlossen werden, die rezidiert oder refraktär auf mindestens zwei Vortherapien und ohne weitere etablierte Behandlungsoptionen waren. Im Gegensatz zur Studie SIRIUS entsprachen diese Einschlusskriterien noch nicht eindeutig dem aktuellen Anwendungsgebiet von Daratumumab. Dennoch wurden fast alle (95 Prozent) Teilnehmenden der Studie GEN501 mit einem PI und einem IMiD behandelt, sodass die Ergebnisse beider Stichproben für die Bewertung des Zusatznutzens verwendbar sind.

3.2 Design und Methodik der Studien GEN501 und SIRIUS

GEN501 ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase I/II Studie. Untersucht wurde die Verträglichkeit von Daratumumab als Monotherapie in Dosierungen zwischen weniger als 4 mg und 24 mg. Der ersten Vollinfusion mit 16 mg/kg KG Daratumumab folgte in dieser Studie eine dreiwöchige Auswaschphase. Dieses Dosierungsschema entspricht nicht der aktuellen Zulassung, in der von Therapiewoche 1 bis 8 durchgehend wöchentliche Infusionen vorgesehen sind. Die Ergebnisse der Stichprobe werden dennoch für die Bewertung des Zusatznutzens als geeignet bewertet.

SIRIUS ist eine offene, einarmige multizentrische Phase II Studie. Im ersten Teil der Studie wurde die Effektivität und Verträglichkeit von 8 mg/kg KG Daratumumab mit 16 mg/kg KG verglichen. Nach einer geplanten Zwischenanalyse wurde die Studie mit der 16 mg-Stichprobe weitergeführt. Teilnehmende der Gruppe mit 8 mg/kg hatten die Möglichkeit zur Gruppe mit der Dosierung 16 mg/kg KG zu wechseln. Drei Personen wechselten die Interventionsarme wurden aber entsprechend einer „intention-to-treat“-Analyse im ursprünglich zugewiesenen Arm ausgewertet. Die Ergebnisse der Stichprobe werden für die Bewertung des Zusatznutzens als geeignet bewertet.

Durch das unkontrollierte Design beider Studien konnten verzerrende Einflüsse durch die Behandlung ebenso wie Selektionseffekte für die Ergebnisse nicht ausreichend berücksichtigt werden. Eine abschließende Aussage über Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention kann nicht getroffen werden. Die Abkürzung der Nachbeobachtungszeit mit Beginn der Einnahme von Handelspräparaten mit dem Wirkstoff Daratumumab schränkt für beide Studien zusätzlich die Möglichkeit der Langzeitbeobachtung ein.

Zusammengefasste Analyse

Die Daten der Studien GEN501 und SIRIUS wurden vom pU zum Zweck einer repräsentativeren Datenbasis zusammengefasst. Es handelt sich um post hoc geplante Analysen, die in den Unterlagen der EMA ebenfalls dargestellt sind. Vor der Zusammenfassung von Ergebnissen mehrerer Stichproben sollte die Bewertung der Ähnlichkeit der Studien mittels des PICOS-Schemas (Population, Intervention, Komparator, Outcome, Studiendesign) erfolgen. Beim Vergleich der Patientenpopulationen sind unterschiedliche Eigenschaften zu beachten, die einen Einfluss auf die Effektmaße haben können und somit für die zusammengefasste Verwendung kritisch zu bewerten sind (siehe *atienentfluss der Studie SIRIUS*

Tabelle 11). Dazu gehören der Refraktäritätsstatus gegenüber Proteasominhibitoren und/oder Immunmodulatoren, die Anzahl bisheriger Therapielinien einschließlich der autologen Stammzelltransplantationen, die Zeit seit der Erstdiagnose, der Myelomtyp, die Anzahl der Knochenläsionen, der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark und die Art der Vorbehandlungen. Die unterschiedlichen Einschlusskriterien können zur Verschiedenheit bei Krankheitsparametern und der Art und Anzahl der Vortherapie beigetragen haben (siehe *Tabelle 1* und *Tabelle 3*). Die Ähnlichkeitsannahme in Bezug auf die Intervention ist ebenfalls zu diskutieren, da sich das Dosierungsschema unterscheidet (siehe oben) und sich die Begleitmedikationen im Verlauf der beiden Studien regelmäßig verändert hat (siehe Abschnitt 2.4). Vergleichbare Studiendesigns und Endpunkte von GEN501 und SIRIUS (siehe oben) rechtfertigen die Zusammenfassung.

Indirekter Vergleich

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden für die Gegenüberstellung von Daratumumab und Alternativtherapien durch den pU für die Nutzenbewertung indirekte Vergleiche durchgeführt. Es handelt sich um post hoc geplante Analysen. Davon ausgehend, dass zur Intervention nur Daten aus den Studien GEN501 und SIRIUS zur Verfügung stehen, ist wegen des einarmigen Studiendesigns ein adjustierter indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator nicht möglich. Der pU hat sich für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich sowie einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) von Daratumumab mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason entschieden. Dazu stehen patientenindividuelle Daten aus den Studien GEN501 und SIRIUS als auch aus Publikationen rekonstruierte patientenindividuelle Daten zur Mortalität und aggregierte Daten zu den Sicherheitsendpunkten der Studie NIMBUS [2,3,15] zur Verfügung.

Neben der zentralen Annahme der Ähnlichkeit, die bereits der Zusammenfassung der Daten aus GEN501 und SIRIUS zugrunde liegen sollte (siehe oben), sind für die Anwendung indirekter Vergleiche zusätzliche Kriterien zu prüfen.

Ergebnisse aus indirekten Vergleichen haben in der Regel eine geringere Aussagesicherheit als entsprechende direkte Evidenzsynthesen [1]. Als adäquate Begründung sind Ergebnisse systematischer und vollständiger Literaturrecherchen in Bezug auf die Intervention als auch die Vergleichstherapien notwendig. Die vom pU angewendete Recherchestrategie ist durch die Auswahl der Suchtermini zum Wirkstoff so spezifisch, dass nicht sicherzustellen ist, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt. Auch durch die Ein- und Ausschluss-

kriterien für die Auswahl (siehe Tabelle 9) ist es nicht möglich, Publikationen zu anderen Wirkstoffen im Anwendungsgebiet (wie Panobinostat) in den Ergebnissen zu finden. Der pU konnte durch seine Recherche ausschließlich Publikationen zur Studie NIMBUS identifizieren.

Beim Vergleich der Patientenpopulationen sind auch hier unterschiedliche Eigenschaften zu beobachten. Diese betreffen den ECOG-Status, den Myelomtyp, die Anzahl der Knochenläsionen, die Anzahl bisheriger Therapielinien einschließlich der autologen Stammzelltransplantationen und den Refraktäritätsstatus gegenüber vorangegangenen Therapielinien. Dazu können die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien insbesondere bei Anzahl und Art der Vortherapien beigetragen haben. Voraussetzungen für den Einschluss in die NIMBUS-Studie waren mindestens zwei Vortherapien und keine Vortherapie mit Pomalidomid. Die weiteren Kriterien der Daratumumab-Studien und der NIMBUS-Studie stimmen weitestgehend überein.

Entscheidend für den ersten Schritt im Verfahren der MAIC (siehe Abschnitt 2.5.4) ist die Bedingung für NIMBUS keine Vortherapie mit Pomalidomid erhalten zu haben. Demzufolge entfallen die Daten von 82 Teilnehmenden der Daratumumabstichprobe für die Analyse. Über die Eigenschaften dieser Teilgruppe liegen im Herstellerdossier keine Informationen vor. Eine Diskussion des Verzerrungspotentials durch die Auswahl der Patientinnen und Patienten ist daher nicht möglich.

Wegen fehlender Werte wurde für die primäre Analyse (es wurde für alle relevanten Variablen adjustiert) auf die Daten von zwölf Fällen verzichtet. Über die Eigenschaften der ausgeschlossenen Fälle geben die Unterlagen ebenfalls keinen Aufschluss.

Zum Ergebnis der detaillierten Prüfung und gegebenenfalls Anpassung der patientenindividuellen Daten an die Definition, Erhebung und Analyse der untersuchten Endpunkte in den publizierten Daten gibt es im Herstellerdossier keine Angaben. Eine Überprüfung des Anpassungsprozesses ist damit nicht möglich. Die Operationalisierungen des Endpunktes Gesamtüberleben sind in beiden Studien ähnlich. Warum die weiteren vom pU als relevant erachteten Endpunkte nicht mit MAIC analysiert wurden, bleibt offen.

Insgesamt bleibt die fehlende Kontrollgruppe in den Daratumumabstudien als größte Limitation für die indirekten Vergleiche bestehen. Dadurch bleiben adjustierte Vergleiche von Effektschätzern auf Basis von randomisierten Vergleichen unmöglich. Die hier durchgeführten Vergleiche mittels einer Adjustierung für prognostische Faktoren einzelner Studienarme können die mögliche Verzerrung aufgrund einer fehlenden Randomisierung nur bedingt ausgleichen. Hier muss von einer hohen Ergebnisunsicherheit ausgegangen werden. Das Ausmaß der Effekte liegt zudem nicht in einer Größenordnung, die ein hohes Verzerrungspotenzial unwahrscheinlich erscheinen lässt.

3.3 Wirksamkeit

In diesem Abschnitt werden die oben dargestellten Ergebnisse unter Berücksichtigung der oben formulierten Anmerkungen zu Design und Methodik der Studien als auch der zusätzlichen Analysen bewertet.

Mortalität

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben liegen Ergebnisse der pivotalen Studie SIRIUS und der wichtigsten unterstützenden Studie GEN501 vor. Nach etwa 21 Monaten Beobachtung zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnittes (Dezember 2015) waren 57 Teilnehmende der Studie SIRIUS (54 Prozent) und 16 Teilnehmende der Studie GEN501 (38 Prozent) verstorben. Beide Studien haben ein einarmiges Design. Die Ergebnisse ermöglichen daher keine Bewertung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer alternativen Therapieoption.

Primärer Endpunkt – Gesamtansprechen

Die Patientenrelevanz des Endpunktes Gesamtansprechen ist wegen der unzureichenden Belege über die Validität der Komponenten des Endpunktes ORR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte unklar (siehe Abschnitt 2.5.3). Die Ergebnisse fließen daher nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ein.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Die vorliegenden Ergebnisse zur Wirksamkeit der Studien SIRIUS und GEN501 erlauben keine abschließende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Daratumumab.

3.4 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität liegen im Herstellerdossier nicht vor.

3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Daratumumab in Bezug auf die Kategorie Lebensqualität ist nicht möglich.

3.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten mindestens einmal unerwünschte Ereignisse bei fast allen Teilnehmenden beider Studien auf. Von den unmittelbar patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen, die insgesamt am häufigsten auftraten, wurden allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Gastrointestinaltrakts, der Skelettmuskulatur, der Gefäße und der Nieren sowie Infektionen und Stoffwechselstörungen häufig beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE Grades 3 und mehr

Insgesamt traten unerwünschte Ereignisse Grad 3 und mehr in SIRIUS bei etwa zwei Dritteln und bei GEN501 bei etwa einem Drittel der Teilnehmenden auf. Ein Todesfall wegen unerwünschter Ereignisse in GEN501 und zwei Todesfälle in SIRIUS wurden beschrieben. Ursachen waren Pneumonie, allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes und ein Herz- und Atemstillstand.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei je einem Drittel der Patientinnen und Patienten aus GEN501 und SIRIUS dokumentiert. Beobachtet wurden Pneumonie, Herpes zoster, Windpocken, Fieber, periphere Ödeme, Vorhofflimmern, Übelkeit, Fraktur mit Rückenmarkskompression, Knochenschmerz, allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes und muskuloskelettale Brustschmerzen.

Abbruch der Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse

Ein Fall in GEN501 und fünf Fälle in SIRIUS brachen Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse ab. Gründe waren Pneumonie, allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, H1N1 Influenza, Hyperkalzämie und Rückenmarkskompression.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Vom pU wurden folgende UE mit besonderem Interesse beobachtet: infusionsbedingte Reaktionen, Infektionen und Infestationen sowie Bronchospasmen. Insgesamt wurden infusionsbedingte Reaktionen bei 74 Prozent in GEN501 und bei 43 Prozent der Teilnehmenden in SIRIUS festgestellt. Vier Fälle von Bronchospasmen waren hier zugeordnet. Infektionen und Infestationen erlebten 64 beziehungsweise 51 Prozent der Teilnehmenden in GEN501 und SIRIUS.

3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Wegen der jeweils fehlenden Kontrollgruppe ist eine abschließende Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von Daratumumab in der Kategorie Sicherheit nicht möglich.

Der Einschätzung der Europäischen Arzneimittelkommission zufolge ist das Sicherheitsprofil von Daratumumab 16 mg/kg KG akzeptabel für die Behandlung von Menschen im Anwendungsgebiet des Wirkstoffes. Die unerwünschten Ereignisse werden als kontrollierbar bewertet. Aus Ergebnissen laufender Studien (siehe Abschnitt 1) werden weiterreichende Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil von Daratumumab erwartet [6].

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Daratumumab ist zugelassen für erwachsene Patientinnen und 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. Die Nutzenbewertung von Daratumumab basiert auf zulassungsbegründenden Studien SIRIUS und GEN501. GEN501 ist eine Phase-I/II-Studie und SIRIUS eine Phase-II-Studie. Beide sind einarmig, offen und multizentrisch organisiert. Für die Nutzenbewertung konnten die Ergebnisse von Subgruppen, die mit der zugelassenen Dosierung von 16 mg/kg KG behandelt wurden, berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Studien SIRIUS und GEN501 werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse (All Treated Analysis Sets)

Studie	GEN501-Teil 2 (16 mg/kg KG) n= 42	SIRIUS (16 mg/kg KG) n= 106
Gesamtüberleben (in Monaten)¹⁾		
Anzahl der Verstorbenen n (%)	11 (26,2)	47 (44,3)
Kaplan-Meier-Schätzer		
Median (95 % Konfidenzintervall)	n.e. (19,9;n.e.)	17,5 (13,7;n.e.)
mindestens ein ...²⁾		
UE	41 (97,6)	105 (99,1)
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 ³⁾	11 (26,2)	71 (67,0) ⁴⁾
SUE	14 (33,3)	32 (30,2)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (2,4)	5 (4,7)
UE, das zum Tod führte	1 (2,4)	2 (1,9)

¹⁾ Datenschnitt 30. Juni 2015

²⁾ Datenschnitt 9. Januar 2015

³⁾ eigene Berechnungen, im Original jeweils Anzahl der einzelnen Grade aufgelistet

⁴⁾ Anzahl der Fälle mit Grad 5 ist neun. Davon wurden sieben auf Krankheitsprogression zurückgeführt.

Abkürzungen: KG – Körpergewicht; UE - unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE - National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE - schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n.e. – nicht erreicht

Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnittes (Dezember 2015) lag die mediane Nachbeobachtungsdauer für die zusammengefasste Population aus SIRIUS und GEN501 bei 20,7 Monaten. Bei 16 (38 Prozent) Verstorbenen aus GEN501 und 57 (54 Prozent) Verstorbenen aus SIRIUS lag das mediane Gesamtüberleben bei 20,1 Monaten (95%-KI: 16,6;n.e.).

Insgesamt können Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab aufgrund der unsicheren, unkontrollierten Datenlage nicht abschließend bewertet werden.

Referenzen

1. **Bender R, C S, Schmoor C, Hauschke D.** Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen. Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. Köln (GER): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit, im Gesundheitswesen (IQWiG), Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDs), Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR); 2012. [Zugriff: 07.07.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_D_R.pdf.
2. **Celgene C.** A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Subjects With Refractory Multiple Myeloma or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Companion Study (NIMBUS). NCT01311687 - ClinicalTrials.gov 2011.
3. **Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al.** Cytogenetics and Long-Term Survival of Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Treated With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone. *Haematologica* 2015;100(10):1327-1333.
4. **Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al.** International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467-1473.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Darzalex/Daratumumab: EPAR summary for the public. EMEA/H/C/004077 [online]. 27.05.2016. London (GBR): EMA; 2015. [Zugriff: 09.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004077/WC500207298.pdf.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Darzalex/Daratumumab: European public assessment report EMEA/H/C/004077 [online]. 27.05.2016. London (GBR): EMA; 2015. [Zugriff: 09.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004077/WC500207298.pdf.
7. **Hanaizi Z, Flores B, Hemmings R, Camarero J, Sancho-Lopez A, Salmonson T, et al.** The European Medicines Agency Review of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of Adult Patients With Multiple Myeloma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *The Oncologist* 2015;20(3):329-334.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit, im Gesundheitswesen (IQWiG),.** Allgemeine Methoden; Vers. 4.2 [online]. 22.04.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 08.07.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
9. **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).** Post-Approval Safety Data

- Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; Current Step 4 [online]. CPMP/ICH/3945/3903. 11.2003. Genf (SUI): ICH; 2003. [Zugriff: 09.08.2016]. URL:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf.
10. **International J-C.** Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2016/2016. [Zugriff.
 11. **Janssen-Cilag International NV.** Fachinformation Velcade® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. (Stand: 01/2016)2016.
 12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple Myeloma [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 09.06.2016]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); Band Version 3.2016). URL:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
 13. **Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al.** Consensus Recommendations for the Uniform Reporting of Clinical Trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691-4695.
 14. **Robert Koch Institut (RKI), Deutschland GdeKi.** Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2011/2012 [online]. Berlin (GER): RKI; 2015. [Zugriff: 09.06.2016]. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 10). URL:
http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?_blob=publicationFile.
 15. **San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al.** Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone Alone for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (MM-003): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology* 2013;14(11):1055-1066.
 16. **San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al.** Impact of Prior Treatment and Depth of Response on Survival in MM-003, a Randomized Phase 3 Study Comparing Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Haematologica* 2015;100(10):1334-1339.
 17. **Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al.** Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health* 2012;15(6):940-947.
 18. **Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al.** Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics* 2010;28(10):935-945.
 19. **Simon R.** Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989;10(1):1-10.

20. **Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC.** What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med* 2004;23(9):1351-1375.
21. **Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al.** Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia* 2015;15(9):519-530.