

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Johnson & Johnson

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.11.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Teilsequenz.....	14
Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Gesamtsequenz	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AL	Amyloidose Leichtketten
ASK	Arzneistoffkatalog
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D-Rd	Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason
D-VMP	Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison
D-VRd	Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason
EORTC QLQ C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma 20
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ID	Identifikationsnummer
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
inkl.	inklusive
iRR	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (Infusion-Related Reactions)
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NA	Nicht verfügbar
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
R	Lenalidomid
RCT	Randomized Clinical Trial
sARR	Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction)
SMM	Smouldering Myelom (Smoldering Multiple Myeloma)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response)
vs	versus
VRd	Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason
zVT	zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Johnson & Johnson
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Daratumumab
Handelsname:	Darzalex®
ATC-Code:	L01FC01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42515
Pharmazentralnummer (PZN)	16354059 (1.800 mg Injektionslösung)
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C90.00 – Multiples Myelom ohne Angabe einer kompletten Remission ICD-10 C90.01 – Multiples Myelom in kompletter Remission
Alpha-ID	Multiples Myelom (alphabetische Sortierung): I115395: Anaplastisches Plasmozytom I110218: Bence-Jones-Plasmozytom I21324: Hupert-Krankheit I11396: IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom I21326: Kahler-Buzzolo-Krankheit I21325: Kahler-Krankheit I21323: Malignes Plasmom I116106: Medulläres Plasmozytom I96470: Monostotisches Plasmazellenmyelom I21327: Morbus Kahler I94178: Multipler Plasmazelltumor I21328: Multiples Myelom I21320: Multiples Plasmazellenmyelom I64265: Multiples Plasmozytom I24347: Myelom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I18647: Myelomatose</p> <p>I21329: Myelozytom</p> <p>I116107: Plasmazellmyelom</p> <p>I21321: Reticulosis plasmacellularis</p> <p>I21322: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung</p> <p>I31055: Hupert-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31063: IgA [Immunglobulin A]-Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31064: IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31057: Kahler-Buzzolo-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31056: Kahler-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31054: Malignes Plasmom in kompletter Remission</p> <p>I116108: Medulläres Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31058: Morbus Kahler in kompletter Remission</p> <p>I31059: Multiples Myelom in kompletter Remission</p> <p>I31051: Multiples Plasmazellenmyelom in kompletter Remission</p> <p>I31062: Myelom in kompletter Remission</p> <p>I31050: Myelomatose in kompletter Remission</p> <p>I31060: Myelozytom in kompletter Remission</p> <p>I116109: Plasmazellmyelom in kompletter Remission</p> <p>I31061: Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31052: Reticulosis plasmacellularis in kompletter Remission</p> <p>I31053: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung in kompletter Remission</p>
<p>Abkürzungen: ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; ID: Identifikationsnummer; IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; PZN: Pharmazentralnummer.</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	Decision Date: 21.10.2024 Notification Date: 22.10.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: inkl.: inklusive		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose .	21.06.2021
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Pomalidomid und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplen Myelom , die bereits mindestens eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	21.06.2021
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom , die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	20.01.2020
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Lenalidomid und Dexamethason</i> oder <i>Bortezomib, Melphalan und Prednison</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom , die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	19.11.2019 (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) 31.08.2018 (Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Lenalidomid und Dexamethason</i> oder <i>Bortezomib und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplen Myelom , die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017
Darzalex® ist indiziert als <i>Monotherapie</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom , die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	20.05.2016
Abkürzungen: inkl.: inklusive	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	<ul style="list-style-type: none"> – <u>eine Induktionstherapie bestehend aus:</u> einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes – <u>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,</u> – <u>gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:</u> Lenalidomid.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Johnson & Johnson folgt dem G-BA in der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und sieht zudem auch die Induktionstherapie aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) als Teil der zVT an, wie im Folgenden begründet wird.

VRd gehört in Deutschland zum Standard in der Regelversorgung und klinischen Forschung

Die Induktionstherapie mit VRd gehört nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu den empfohlenen Therapien. Klinische Experten, auch in Deutschland, bezeichnen das Regime als Standardtherapie im gegenständlichen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. In Deutschland laufenden oder kürzlich abgeschlossenen Studien im Anwendungsgebiet wird VRd als Komparator eingesetzt, wohingegen andere Bortezomib-basierte Dreifachkombinationen oder die bereits zugelassene Vierfachkombination Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason nicht als Komparator eingesetzt werden.

VRd ist eine bevorzugte Therapie im Anwendungsgebiet

Die Bortezomib-basierten Dreifachkombinationen unterscheiden sich hinsichtlich des Sicherheits- und Toxizitätsprofils. Die Kombination mit Cyclophosphamid weist eine höhere Hämatotoxizität auf, wohingegen die Kombination mit Thalidomid durch eine höhere Neurotoxizität gekennzeichnet ist. Daher wird VRd in der Versorgung von nicht vorbehandelten ASZT-geeigneten Patienten bei Vorliegen eines eindeutig definierten Risikoprofils regelhaft in der Induktionstherapie vor der Stammzelltransplantation bevorzugt. Somit ist VRd gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nr. 3 AM-NutzenV eine Therapieoption innerhalb der zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) und der sich anschließenden Erhaltungstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid (D-R) im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie VRd und der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (R) bewertet.

Für die Studie PERSEUS werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse aus dem 1. Datenschnitt (01.08.2023) berichtet und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das Ausmaß des Zusatznutzens von D-VRd ergibt sich für die Teilsequenz aus den Endpunkten, die am Ende der intensiven Behandlungsphase aus Induktion, Hochdosistherapie mit sich anschließender ASZT und Konsolidierung erhoben werden (Gesamtschau Teilsequenz). In die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Therapiesequenz fließen die Ergebnisse zu langfristigen Therapiezielen ein, die sich für die gesamte Therapiesequenz einschließlich der Phase der Erhaltungstherapie mit D-R ergeben (Gesamtschau Gesamtsequenz). Die folgenden beiden Tabellen zeigen eine Übersicht der Studienergebnisse für die Teilsequenz (Tabelle 1-7) sowie die Gesamtsequenz (Tabelle 1-8).

Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Teilsequenz

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
<i>Mortalität</i>
Gesamtüberleben
NA vs. NA HR=0,43 [0,18; 1,05]; p=0,0638
<i>Morbidität</i>
Komplettes Ansprechen oder besser (\geqCR=sCR+CR)
44,5% vs. 34,7% OR=1,51 [1,11; 2,05]; p=0,0078

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (\geqVGPR=sCR+CR+VGPR)
91,0% vs. 82,2% OR=2,20 [1,40; 3,47]; p=0,0005
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (\geqVGPR)
1,97 vs. 2,46 Monate HR=1,27 [1,09; 1,48]; p=0,0025
Zeit bis zum Gesamtansprechen (\geqPR)
1,02 vs. 1,05 Monate HR=1,17 [1,00; 1,35]; p=0,0457
MRD-Negativitätsrate
57,5% vs. 32,5% OR=2,79 [2,06; 3,78]; p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NA vs. NA Monate HR=0,35 [0,16; 0,79]; p=0,0110
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert \geq15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Dyspnoe – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte
12,09 vs. NA Monate HR=1,63 [1,27; 2,09]; p=0,0001
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte
15,01 vs. NA Monate HR=1,34 [1,04; 1,72]; p=0,0216
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Items – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Verträglichkeit</i>
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
1,02 vs. 4,67 Monate HR=1,47 [1,23; 1,75]; p<0,0001
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,40 [0,17; 0,91]; p=0,0294
Statistisch signifikante SOC
<i>SOC Psychiatrische Erkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA Monate HR=1,38 [1,05; 1,81]; p=0,0186
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Gesamt UE 1,45 vs. 9,10 Monate HR=1,65 [1,36; 2,00]; p<0,0001
<i>SOC Herzerkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA Monate HR=1,74 [1,06; 2,85]; p=0,0274
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 7,39 vs. NA Monate HR=1,91 [1,53; 2,38]; p<0,0001
Statistisch signifikante PT
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie</i> Gesamt UE 9,69 vs. NA Monate HR=2,21 [1,72; 2,83]; p<0,0001
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie</i> Gesamt UE 13,37 vs. NA Monate HR=1,71 [1,31; 2,22]; p<0,0001
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie</i> Gesamt UE NA vs. NA Monate HR=2,40 [1,15; 5,01]; p=0,0203

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> – PT <i>Erythem an der Injektionsstelle</i> Gesamt UE NA vs. NA Monate HR=3,20 [1,17; 8,75]; p=0,0231
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> – PT <i>Schüttelfrost</i> Gesamt UE NA vs. NA Monate HR=9,90 [1,27; 77,33]; p=0,0288
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> – PT <i>Bronchitis</i> Gesamt UE NA vs. NA Monate HR=3,70 [1,50; 9,14]; p=0,0045
SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> – PT <i>Husten</i> Gesamt UE NA vs. NA Monate HR=1,68 [1,00; 2,81]; p=0,0493
SOC <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> – PT <i>Schlaflosigkeit</i> Gesamt UE NA vs. NA Monate HR=1,63 [1,17; 2,27]; p=0,0040
SOC <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> – PT <i>Ausschlag</i> Gesamt UE NA vs. NA Monate HR=0,70 [0,49; 0,99]; p=0,0421
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Neutropenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> NA vs. NA Monate HR=2,37 [1,79; 3,14]; p<0,0001
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Thrombozytopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> 14,52 vs. NA Monate HR=2,02 [1,42; 2,88]; p<0,0001
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Leukopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> NA vs. NA Monate HR=5,40 [1,20; 24,36]; p=0,0283
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> – PT <i>Ermüdung</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> NA vs. NA Monate HR=0,21 [0,06; 0,72]; p=0,0132

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
Statistisch signifikante UE von besonderem Interesse
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> <i>Gesamt UE</i> 1,64 vs. 9,23 Monate HR=1,57 [1,29; 1,90]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> 8,31 vs. NA Monate HR=1,87 [1,50; 2,34]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> <i>Gesamt UE</i> 8,54 vs. NA Monate HR=1,98 [1,58; 2,49]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> 11,56 vs. NA Monate HR=2,06 [1,60; 2,65]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> <i>Gesamt UE</i> 13,37 vs. NA Monate HR=1,71 [1,31; 2,22]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> 14,52 vs. NA Monate HR=2,02 [1,42; 2,88]; p<0,0001
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: versus; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar; HR: Hazard Ratio; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); OR: Odds Ratio; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma 20; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term);

Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Gesamtsequenz

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
<i>Mortalität</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
Gesamtüberleben
NA vs. NA HR=0,73 [0,47; 1,14]; p=0,1684
<i>Morbidität</i>
Progressionsfreies Überleben
NA vs. NA HR=0,42 [0,30; 0,59]; p<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression
NA vs. NA HR=0,36 [0,24; 0,53]; p<0,0001
Komplettes Ansprechen oder besser (\geqCR=sCR+CR)
87,9% vs. 70,1% OR=3,13 [2,11; 4,64]; p<0,0001
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (\geqVGPR)
95,2% vs. 89,3% OR=2,40 [1,33; 4,35]; p=0,0029
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen (\geqVGPR)
1,94 vs. 2,09 Monate HR=1,25 [1,06; 1,46]; p=0,0060
Zeit bis zum Gesamtansprechen (\geqPR)
1,02 vs. 1,05 Monate HR=1,18 [1,01; 1,37]; p=0,0362
Dauer des Ansprechens
NA vs. NA HR=0,34 [0,22; 0,50]; p<0,0001
Dauer des Ansprechens (\geqCR)
NA vs. NA HR=0,40 [0,24; 0,67]; p=0,0005
MRD-Negativitätsrate
75,2% vs. 47,5% OR=3,40 [2,47; 4,69]; p<0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate
64,8% vs. 29,7% OR=4,42 [3,22; 6,08]; p<0,0001
Dauer der MRD-Negativität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
NA vs. NA HR=0,33 [0,19; 0,56]; p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NA vs. NA HR=0,31 [0,21; 0,46]; p<0,0001
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
21,06 vs. 37,32 Monate HR=1,38 [1,11; 1,70]; p=0,0031
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Items – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Verträglichkeit</i>
Gesamt UE (ergänzend dargestellt)
0,26 vs. 0,26 Monate HR=1,16 [0,99; 1,35]; p=0,0602
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
1,02 vs. 4,67 Monate HR=1,36 [1,16; 1,59]; p=0,0002
Schwerwiegende UE
26,81 vs. 40,51 Monate HR=1,14 [0,93; 1,40]; p=0,2172
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
NA vs. NA HR=1,03 [0,79; 1,34]; p=0,8340
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NA vs. NA HR=0,34 [0,22; 0,51]; p<0,0001
Statistisch signifikante SOC
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> Gesamt UE 5,29 vs. 6,77 Monate HR=1,22 [1,04; 1,44]; p=0,0173
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Gesamt UE 1,41 vs. 9,10 Monate HR=1,46 [1,23; 1,73]; p=0,0001
<i>SOC Herzerkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,65 [1,09; 2,51]; p=0,0185
<i>SOC Endokrine Erkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA HR von 0,37 [0,14; 0,95]; p=0,0379
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 7,59 vs. 15,64 Monate HR=1,54 [1,29; 1,85]; p<0,0001
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) NA vs. NA HR=0,12 [0,03; 0,53]; p=0,0050
<i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) NA vs. NA HR=0,09 [0,01; 0,73]; p=0,0244
<i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) NA vs. NA HR=0,33 [0,11; 0,93]; p=0,0358
Statistisch signifikante PT

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> – PT <i>Bronchitis</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,54 [1,04; 2,29]; p=0,0309
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> – PT <i>Pneumonie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,55 [1,04; 2,32]; p=0,0322
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Neutropenie</i> Gesamt UE 9,69 vs. 16,76 Monate HR=1,46 [1,21; 1,75]; p<0,0001
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Thrombozytopenie</i> Gesamt UE 44,12 Monate vs. NA HR=1,52 [1,20; 1,93]; p=0,0004
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Leukopenie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=2,16 [1,15; 4,06]; p=0,0168
SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> – PT <i>Mundtrockenheit</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=4,15 [1,18; 14,56]; p=0,0264
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> – PT <i>Erythem an der Injektionsstelle</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=3,42 [1,26; 9,27]; p=0,0157
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> – PT <i>Schüttelfrost</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=4,10 [1,17; 14,39]; p=0,0278
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> – PT <i>Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=0,40 [0,17; 0,98]; p=0,0461
SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> – PT <i>Periphere sensomotorische Neuropathie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=2,59 [1,01; 6,62]; p=0,0471

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,52 [1,07; 2,16]; p=0,0182
SOC <i>Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,60 [1,16; 2,20]; p=0,0043
SOC <i>Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=4,71 [1,03; 21,53]; p=0,0455
SOC <i>Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=3,35 [1,46; 7,68]; p=0,0044
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> 12,22 vs. 24,90 Monate HR=1,47 [1,20; 1,79]; p=0,0002
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> NA vs. NA HR=1,76 [1,28; 2,42]; p=0,0005
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> NA vs. NA HR=3,25 [1,07; 9,89]; p=0,0377
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie</i> <i>Schwerwiegende UE</i> NA vs. NA HR=1,76 [1,04; 2,99]; p=0,0360
UE von besonderem Interesse
<i>sARR und IRR</i> Gesamt UE NA 6,0%
<i>sARR und IRR</i> <i>Schwerwiegende UE</i> NA 1,1%

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i> Gesamt UE NA 5,4%
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> Gesamt UE 1,61 vs. 9,23 Monate HR=1,38 [1,16; 1,64]; p=0,0002
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 8,31 vs. 15,77 Monate HR=1,52 [1,27; 1,82]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) NA vs. NA HR=0,13 [0,03; 0,57]; p=0,0069
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> Gesamt UE 8,54 vs. 14,75 Monate HR=1,47 [1,23; 1,77]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 10,28 vs. 22,14 Monate HR=1,49 [1,23; 1,80]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> Gesamt UE 44,12 Monate vs. NA HR=1,52 [1,20; 1,93]; p=0,0004
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=1,76 [1,28; 2,42]; p=0,0005
<i>PT-Aggregation Lymphopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=3,25 [1,07; 9,89]; p=0,0377
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (siehe oben)</i> Gesamt UE 5,29 vs. 6,77 Monate HR=1,22 [1,04; 1,44]; p=0,0173
<i>PT-Aggregation COVID-19</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=2,18 [1,00; 4,74]; p=0,0497
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar; vs: versus; HR: Hazard Ratio; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); OR: Odds Ratio; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); PR:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
<p>partiellles Ansprechen (Partial Response); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core – 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); IRR: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (Infusion-Related Reactions).</p>

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

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

Teilsequenz

Das leitlinienkonforme Therapieziel eines tiefen Ansprechens wird signifikant häufiger unter der Kombination mit Daratumumab erzielt. So erreichen signifikant mehr Patienten MRD-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Negativität und ein mindestens vollständiges Ansprechen (57,5% vs. 32,5%, OR=2,79 [2,06; 3,78]; $p < 0,0001$).

Die damit belegte hohe Wirksamkeit der Daratumumab-Kombination in der frühen Therapiephase aus Induktion, Hochdosis-Chemotherapie, ASZT und Konsolidierung ist konsistent dazu, dass signifikant weniger Patienten bis zum Ende der Konsolidierung eine neue Myelomtherapie beginnen müssen bzw. signifikant weniger Patienten die Therapie abbrechen müssen: So zeigt zum einen der Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz*, dass signifikant weniger Patienten unter der Daratumumab-Kombination die Therapie abbrechen müssen und zum anderen die Auswertung des Endpunkts *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz*, dass weniger Patienten früh auf eine neue Therapie wechseln müssen. Konsistent dazu besteht ein numerischer Vorteil in der Mortalität nahe der Signifikanzgrenze. Somit erreichen unter der Kombination mit Daratumumab mehr Patienten die Phase der Erhaltungstherapie.

Die Vorteile in der Morbidität und Sicherheit werden dabei nicht durch Nachteile in der Verträglichkeit in Frage gestellt. Zwar besteht ein Unterschied in der *Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz* zuungunsten von D-VRd, der durch Nachteile in den PT *Neutropenie, Thrombozytopenie und Leukopenie* getrieben wird. Es zeigt sich jedoch keine Erhöhung schwerwiegender Infektionen. In den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität ergibt sich eine *Verschlechterung von Dyspnoe und Appetitlosigkeit*. Der Nachteil in der *Verschlechterung von Appetitlosigkeit* ist nach der intensiven Therapiephase aus Induktion, Hochdosischemotherapie, ASZT und Konsolidierung nicht mehr festzustellen. Im Studienverlauf liegt der mittlere Score für *Dyspnoe* bei den Studienteilnehmern im D-VRd-Arm bei zwischen rund 10 und 20 Punkten, im VRd-Arm zwischen 9 und 18 Punkten. Die *Dyspnoe* hat in beiden Armen keinen schweren, den Alltag wesentlich einschränkenden Ausprägungsgrad und entspricht dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. Für alle weiteren Symptomskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Nachteile in der Verträglichkeit sind daher nicht derart, dass sie den Zusatznutzen durch die hohe Wirksamkeit und Sicherheit der Daratumumab-Kombination in Frage stellen können.

Die höhere Wirksamkeit und Sicherheit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit der Daratumumab-Kombination führt für signifikant weniger Patienten zu *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*. Darin besteht eine relevante und bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Der patientenrelevante Vorteil in der Sicherheit der Daratumumab-Kombination wird gestützt durch den numerischen Vorteil in der Mortalität.

In der Gesamtschau aller Endpunkte ergibt sich in der Teilsequenz ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Kombination aus D-VRd.

Gesamtsequenz

Die Ergebnisse zum *Progressionsfreien Überleben – Gesamtsequenz* und zur *anhaltenden MRD-Negativität – Gesamtsequenz* (64,8% vs. 29,7%, OR=4,42 [3,22; 6,08]; p<0,0001) belegen, dass die Therapie mit der Daratumumab-Kombination in der Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie von Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, für mehr Patienten zu einer langen und tiefen Remission ohne Symptome der Erkrankung führen kann. Konsistent dazu ist die signifikante Verzögerung einer nachfolgenden Myelomtherapie im Daratumumab-Arm der Studie PERSEUS, worin eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zu sehen ist. Zudem ergibt sich ein patientenrelevanter Vorteil aus dem signifikant geringeren Risiko für *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* unter der Daratumumab-Kombination.

Nachteile der Therapie mit Daratumumab ergeben sich aus einer erhöhten *Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die durch die *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und dazugehöriger PT getrieben wird, jedoch nicht zu einem Nachteil in der Lebensqualität führen. In den patientenberichteten Symptomskalen zeigen sich abgesehen von *Dyspnoe* ebenfalls keine Nachteile. Die *Dyspnoe* hat in beiden Armen keinen schweren, den Alltag wesentlich einschränkenden Ausprägungsgrad. Die Nachteile in der Verträglichkeit führen nicht zu einer Herabstufung des Vorteils der Daratumumab-Kombination in der Morbidität und Sicherheit.

In der Gesamtschau besteht ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

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

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

Für die Behandlung mit D-VRd kommen alle erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, als Zielpopulation in Betracht.

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

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Therapielandschaft für das Multiple Myelom erheblich verändert. Mittlerweile steht, insbesondere in den hinteren Therapielinien, eine Vielzahl an Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen zur Verfügung, um die Erkrankung zu behandeln. In der ersten Therapielinie hat sich gezeigt, dass Kombinationen mit Daratumumab, sowohl bei ASZT-geeigneten als auch ASZT-ungeeigneten Patienten, einen großen therapeutischen Fortschritt bringen. In fünf randomisierten, kontrollierten Studien (Randomised Controlled Trial, RCT) haben die Auswertungen der Langzeitdaten den Vorteil des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) der Kombination mit Daratumumab bestätigt. Das gilt für Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason (D-Rd) und Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason in der Rezidivtherapie, D-Rd und D-VMP (Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison) in der Erstlinientherapie von ASZT-ungeeigneten Patienten, sowie D-VTd in der Erstlinientherapie von Patienten, die für eine ASZT geeignet sind. Es können mit neuen Therapien immer öfter Langzeitremissionen erreicht werden, die die ursprüngliche rein palliative Therapieintention bei der Behandlung des Multiplen Myeloms in Frage stellen. Als Resultat der immer besseren Therapieergebnisse in der Behandlung des Multiplen Myeloms wird in der Literatur und im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse zunehmend das Thema „Heilung“ im Multiplen Myelom diskutiert.

Das Erreichen eines tiefen Ansprechens wird mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert, weshalb in den letzten Jahren der Zustand eines tiefen und anhaltenden Ansprechens als erste Bedingung für einen kurativen Zustand diskutiert wurde. Auch in der S3-Leitlinie wird das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erreichen eines klinischen CR bzw. das Erreichen eines bestätigten CR als Kriterium genannt, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langdauernden Remission assoziiert ist. In der Literatur werden verschiedene Heilung-Definitionen und Konzepte wie beispielsweise die Remission in SMM- oder MGUS-artige Zustände und die Chronifizierung oder Langzeitremission diskutiert. Damit einher geht die Frage, welche Kriterien in Zukunft geeignet sind, um Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als potenziell heilbar klassifizieren zu können. Bereits heute ist Ansprechen ein für die Therapiesteuerung klinisch relevanter Parameter.

Bislang werden im Behandlungsalltag vereinzelt Patienten als klinisch geheilt eingestuft. Mit der stetigen Weiterentwicklung der Therapielandschaft wird diskutiert, ob zukünftig ein größerer Anteil an Patienten mit Multiplen Myelom als geheilt betrachtet werden kann. Es besteht ein Bedarf an kurativen Therapieansätzen im Multiplen Myelom.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	1.752 bis 1.913 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Der Anteil der Personen in der GKV beträgt basierend auf 74,4 Millionen Versicherten in der GKV im Jahr 2024 und einer Gesamtbevölkerung von 84,7 Millionen im Jahr 2024 87,9%. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiples Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	<u>Teilsequenz:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>Gesamtsequenz:</u> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.752 bis 1.913
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 141.061,60 € <u>Folgejahre:</u> 76.194,23 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom, geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation	19.222,85 €
		Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason		3.920,87 €
		Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		5.787,03 €
		Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende Stammzelltransplantation		20.044,12 €
		Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 735,40 € <u>Folgejahre:</u> 691,92 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk-Management-Plans und dessen Umsetzung.

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen gemäß der behördlich genehmigten Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung (Stand der Information: Oktober 2024).

Die Angaben der Darzalex® Fachinformation sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Darzalex® zu berücksichtigen.

Die im Folgenden aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels beziehen sich auf alle Anwendungsgebiete, in denen Daratumumab zum Zeitpunkt des vorliegenden Dokuments zugelassen ist, somit auch auf das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet.

Bewertungsgegenständliches Anwendungsgebiet

Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist.

Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das gesamte Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden.

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) zu reduzieren, sollen vor und nach der Infusion entsprechende Arzneimittel angewendet werden.

Empfohlene Begleitmedikationen vor / nach Injektion

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

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

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

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel vereinbarten Aktualisierungen des Risikomanagement-Plans durch.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

In jedem Mitgliedsstaat soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung von Darzalex® den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials bezüglich einer erhöhten Aufmerksamkeit hinsichtlich bedeutender identifizierter Risiken für die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test zur Bestimmung von Antikörpern gegen Minor-Antigene mit der nationalen zuständigen Behörde abstimmen und entsprechende Anweisungen zum Umgang damit bereitstellen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll für jeden Mitgliedsstaat, in dem Darzalex® vermarktet wird, sicherstellen, dass das gesamte medizinische Fachpersonal, welches an der Verschreibung, der Abgabe und dem Erhalt dieses Produkts beteiligt ist, sowie die Patienten Zugang zu diesen Anweisungen haben/diese zur Verfügung gestellt bekommen.