



IQWiG-Berichte – Nr. 913

**Daratumumab
(neu diagnostiziertes multiples
Myelom, Stammzell-
transplantation nicht
geeignet) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-14
Version: 1.0
Stand: 13.05.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.02.2020

Interne Auftragsnummer

A20-14

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Christiane Balg
- Tatjana Hermanns
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Cornelia Rüdiger
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Daratumumab, multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02252172

Keywords: Daratumumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02252172

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	24
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	26
2.4.3 Ergebnisse	28
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	36
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	42
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	45
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	45
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	45
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	45
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	45
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	49
3.2.1 Behandlungsdauer	50
3.2.2 Verbrauch	51

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	53
3.2.6	Versorgungsanteile	53
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	53
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	55
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	55
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	56
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
5	Literatur	61
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....	65
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	77
	Anhang C – Ergebnisse zur EQ-5D-VAS (ergänzende Darstellung)	91
	Anhang D – Ergebnisse zur Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“	92
	Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab.....	3
Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT , direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	19
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT , direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	21
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT , direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	24
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	26
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	27
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	29
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	32
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	39
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.....	43
Tabelle 19: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
Tabelle 20: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	55
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	56

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	57
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	78
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	84
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	86
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	88
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität - weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	91
Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT , direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ ^{aa})	92
Tabelle 29: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ ^{aa})	94
Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidität - Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ ^{aa})	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben	65
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.....	65
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	66
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.....	66
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.....	67
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.....	67
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.....	68
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.....	68
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.....	69
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	69
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORT QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	70
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ- C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.....	70
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORT QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	71
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ- C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.....	71
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ- C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.....	72
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs	72
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	73
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schüttelfrost (PT, UEs).....	73
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs).....	74
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	74
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	75

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	75
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosen)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D VAS	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensionen visuelle Analogskala
G BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging-System
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMM	Smouldering multiple Myeloma (schwelendes multiples Myelom)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.02.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.02.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt der pU Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie MAIA. Die Studie ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason. Die Studie ist noch laufend. Eingeschlossen wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen. Gemäß Einschlusskriterien wurden solche Patientinnen und Patienten als nicht geeignet für eine ASZT angesehen, die jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder die mindestens 65 Jahre alt waren. Da die Einschätzung, ob eine ASZT infrage kommt, nicht patientenindividuell getroffen wurde, ist es möglich, dass in die Studie auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die eine ASZT tatsächlich infrage gekommen wäre.

Insgesamt wurden 737 Patientinnen und Patienten randomisiert den Studienarmen zugeteilt, 368 in den Interventionsarm Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, und 369 in den Kontrollarm Lenalidomid + Dexamethason.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen in 4-Wochen-Zyklen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende. Die Anwendung der Wirkstoffe entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen. Bei Abbruch irgendeiner Komponente des Behandlungsschemas konnte eine Weiterbehandlung mit den jeweils übrigen Komponenten erfolgen.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Aufgrund der Unsicherheit des unklaren Anteils der Patientinnen und Patienten der Studie MAIA, für die eine ASZT geeignet ist, können maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, vergeben werden.

Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie MAIA als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die Ergebnisse mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Event [CTCAE]-Grad \geq Grad 3) für alle Endpunkte jeweils als hoch verzerrt eingestuft. Für die

Endpunkte Abbruch wegen UEs und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse

Mortalität: Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität: Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS zeigt sich für den zur Verfügung stehenden Datenschnitt vom 24.09.2018 auf Basis der Mittelwertvergleiche ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD in Form von Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität: Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 [EORTC QLQ C30] – Symptomskalen)

Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für die Skala Schmerzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Für die Skala Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30 – Funktionsskalen)

Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende UEs (SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine verwertbaren Daten vor.

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], CTCAE-Grad ≥ 3) und Anämie (bevorzugter Begriff [PT], CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese 2 spezifischen UEs ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Es ist allerdings fraglich, ob der Effekt für den Endpunkt Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher das Krankheitsbild der Grunderkrankung abbildet.

Für die Endpunkte Schüttelfrost (PT, UEs); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied

zum Nachteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese 4 spezifischen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen (4 spezifische UEs mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß sowie die Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit beträchtlichem Ausmaß). Die positiven Effekte betreffen 2 spezifische UEs von beträchtlichem Ausmaß, das Symptom Schmerzen und 2 von 6 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils vom Ausmaß gering. In der Gesamtabwägung werden die positiven und negativen Effekte als ausgewogen angesehen.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason für erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt der pU Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 15.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 15.01.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 15.01.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 15.01.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 02.03.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT , direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
54767414MMY 3008 (MAIA ^c)	ja	ja	nein	ja [2-4]	ja [5-7]	ja [8]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung beinhaltet die Studie MAIA zum Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason.

Der Studienpool des pU beinhaltet neben der Studie MAIA die Studie ALCYONE, die er als ergänzende Evidenz im Rahmen einer Metanalyse der Studie MAIA und ALCYONE präsentiert. In der Studie ALCYONE wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison mit Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison verglichen. Die Wirkstoffkombinationen der beiden Behandlungsarme sind im vorliegenden Anwendungsgebiet beide zweckmäßige Vergleichstherapie. Zudem handelt es sich bei den Kombinationspartnern von Daratumumab um Wirkstoffe aus teils anderen Wirkstoffklassen als im Anwendungsgebiet vorgesehen. Das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgesehene Lenalidomid ist ein Immunmodulator. Dagegen sind die Kombinationspräparate der Studie ALCYONE ein Proteasom-inhibitor (Bortezomib) und ein Zytostatikum (Melphalan). Lediglich bei Dexamethason (Anwendungsgebiet) und Prednison (Studie ALCYONE) handelt es sich um Präparate der gleichen Wirkstoffgruppe, der Glukokortikoide. Insgesamt ist daher die Studie ALCYONE nicht geeignet, die vorliegende Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zu beantworten und

wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ist der Dossierbewertung A18-66 zu entnehmen [9].

Die Ergebnisse der Studie ALCYONE werden vom pU als ergänzende Evidenz im Rahmen einer Metanalyse der Studie MAIA und ALCYONE präsentiert, jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen.

Eignung der autologen Stammzelltransplantation für die Studienpopulation

Für die Studie MAIA ist unklar, ob es sich bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wie im Anwendungsgebiet vorgesehen tatsächlich um Patientinnen und Patienten handelt, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht infrage kommt. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie wurde eine ASZT für Patientinnen und Patienten als nicht geeignet angesehen, die jünger als 65 Jahre alt waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder mindestens 65 Jahre alt waren. Zum Zeitpunkt der Studienplanung waren diese Kriterien geeignet, um die fehlende Indikation zu einer ASZT zu operationalisieren. Allerdings haben sich die Kriterien zur Beurteilung der Eignung einer ASZT für Patientinnen und Patienten im Studienverlauf geändert. Wichtiger als das chronologische Alter wird seitdem das biologische Alter bei gutem Allgemeinzustand eingeschätzt [10-13]. Eine obere Altersgrenze für die Durchführung einer ASZT ist schwer zu definieren. Vielmehr ist die Eignung für eine ASZT patientenindividuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten und der Organfunktion einzuschätzen.

Demzufolge ist es unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien nicht sachgerecht, Patientinnen und Patienten allein aufgrund ihres chronologischen Alters (≥ 65 Jahre) als nicht geeignet für eine ASZT anzusehen, so wie es in der Studie MAIA definiert wurde. Das gewählte Einschlusskriterium Alter ≥ 65 Jahren (ohne weitere Betrachtung des Allgemeinzustands) führt möglicherweise dazu, dass Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die noch eine ASZT infrage gekommen wäre und die damit nicht der Population des zu bewertenden Anwendungsgebiets entsprechen. Auch die European Medicines Agency (EMA) forderte im Zulassungsprozess weitere Daten (unerwünschte Ereignisse [UEs]) zu 1 post hoc definierten Teilpopulation an, deren Merkmale weitgehend gegen die Eignung einer ASZT als Therapieoption sprechen: Alter ≥ 75 Jahre und Alter 65 bis 74 Jahre mit bedeutsamer Komorbiditäten und / oder eingeschränktem Allgemeinzustand (z. B. Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG PS] = 2) [14]. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden daraufhin vom pU post hoc folgende 2 Teilpopulationen definiert:

- Teilpopulation 1
 - Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder
 - Alter 65 bis 69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder
 - Alter ≥ 70 Jahre

- Teilpopulation 2
 - Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder einem ECOG-PS = 2 oder
 - Alter 65 bis 74 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder
 - Alter \geq 75 Jahre

Vom pU vorgelegte Populationen

Wie bereits im Dossier zur Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison [15] legt der pU im Dossier der vorliegenden Bewertung auch für die Studie MAIA Daten zur oben beschriebenen Teilpopulation 1 (nachfolgend entsprechend der Benennung des pU Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ genannt) vor. Diese Population umfasst 305 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 307 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (entspricht jeweils 83 % der Gesamtpopulation). Der pU zieht die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MAIA für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ betrachtet er im Rahmen der Subgruppenanalysen. Er begründet dies insbesondere damit, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation vergleichbar seien mit denen der Teilpopulation und sich darüber hinaus keine Effektunterschiede in der Subgruppenanalyse („ASZT geeignet“ vs. „ASZT nicht geeignet“) zeigten. Zusätzlich greift der pU auf Analysen von deutschen Versorgungsdaten zurück, um zu prüfen, ob die Studienpopulation auch nach aktuellen Kriterien noch als nicht geeignet für eine ASZT einzuschätzen ist [16,17]. Basierend auf diesen Daten kommt der pU zu dem Schluss, dass der Anteil an der Studienpopulation der Studie MAIA, für den möglicherweise doch eine ASZT infrage käme, in einer Größenordnung von 6 % bis 15 % liege.

Das gewählte Vorgehen des pU zur Operationalisierung der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ ist nachvollziehbar. Dennoch ist sowohl die Teilpopulation als auch die Gesamtpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die Unsicherheit in der Definition der Population, für die eine ASZT nicht geeignet ist, wird auch dadurch deutlich, dass im Zulassungsverfahren Daten für 2 Teilpopulationen mit unterschiedlichen Kriterien der ASZT-Nichteignung betrachtet wurden (siehe oben). Gemäß Empfehlungen in Leitlinien müsste die Einschätzung einer ASZT-Nichteignung patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen. Dies wurde in der Studie MAIA in dieser Form nicht vorgenommen und entsprechende Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln (z. B. aufgrund fehlender Angaben zu vorliegenden Komorbiditäten). Ein Vergleich der Ergebnisse der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ (siehe Anhang D) mit denen der Gesamtpopulation zeigt jedoch, dass die Größe des Effekts für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich ist. Auch die EMA basiert ihre Empfehlung zur Zulassung nur auf Basis der Gesamtpopulation [18]. Die Nutzenbewertung erfolgt daher analog zum Vorgehen des pU auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit ergänzender Darstellung der Ergebnisse der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“. Allerdings führt die Unsicherheit des unklaren Anteils der Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT im Behandlungsverlauf eine potenzielle Therapieoption darstellt, dazu, dass maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. In

den folgenden Abschnitten werden ausschließlich die Charakteristika und die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt. Die Ergebnisse der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) werden ergänzend in Anhang D dargestellt.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MAIA	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, <ul style="list-style-type: none"> ▪ die nicht für eine Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation infrage kommen (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre sofern bedeutende Komorbiditäten vorliegen), ▪ ECOG-PS ≤ 2 	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (N = 368) Lenalidomid + Dexamethason (N = 369)	<u>Screening:</u> ≤ 21 Tage vor Randomisierung <u>Behandlung:</u> bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende ^b <u>Beobachtung^c:</u> endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende ^b	176 Studienzentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Schweden, USA, Vereinigtes Königreich 03/2015–laufend 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Studie endet nach 330 Todesfällen oder 7 Jahre nachdem der letzte Patient / die letzte Patientin randomisiert wurde</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vor dem Eintreten der Krankheitsprogression abbrechen, werden weiter beobachtet bis zur bestätigten Krankheitsprogression, nachfolgenden Myelomtherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Studienende oder Tod.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MAIA	<p><u>Daratumumab</u>: 16 mg/kg/KG i. v.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1-2: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) ▪ Zyklen 3–6: alle 2 Wochen (Tag 1, 15) ▪ ab Zyklus 7: alle 4 Wochen (Tag 1) <p>+</p> <p><u>Lenalidomid</u>: ab Zyklus 1, täglich (Tag 1–21)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25 mg oral bei Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ▪ 10 mg oral bei Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min <p>+</p> <p><u>Dexamethason</u>: ab Zyklus 1; wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 mg/Woche bei ≤ 75-Jährigen ▪ 20 mg/Woche bei > 75-Jährigen oder Patientinnen oder Patienten mit BMI < 18,5 <p>1 Zyklus entspricht jeweils 4 Wochen</p>	<p><u>Lenalidomid</u>: ab Zyklus 1, täglich (Tag 1–21)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25 mg oral bei Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ▪ 10 mg oral bei Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min <p>+</p> <p><u>Dexamethason</u>: ab Zyklus 1; wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 mg/Woche bei ≤ 75-Jährigen ▪ 20 mg/Woche bei > 75-Jährigen oder Patientinnen oder Patienten mit BMI < 18,5 <p>1 Zyklus entspricht jeweils 4 Wochen</p>
<p>Therapieanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab: Dosisanpassungen sind nicht erlaubt^a ▪ Lenalidomid, Dexamethason: Die Dosierungen konnten gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll reduziert oder die Gabe abgebrochen werden^b ▪ Patientinnen und Patienten, die eine einzelne Komponente des jeweiligen Therapieschemas abbrechen, können die Behandlung mit den übrigen Komponenten fortführen. 		
<p>Prä- und Postmedikation zu Daratumumab</p>		
<p>Prämedikation vor Daratumumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol 650–1000 mg i. v. oder oral ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin 25–50 mg i. v. oder oral, oder ein Äquivalent mit Ausnahme von Promethazin) <p>Postmedikation nach Daratumumab</p> <p>Für Patientinnen oder Patienten mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. mildes Asthma) sollten folgende Arzneimittel nach der Infusion in Betracht gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) ▪ Kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum (z. B. Salbutamol) ▪ Kontrollmedikation für die jeweilige Lungenerkrankung (z. B. inhalative Kortikosteroide, lang wirksame Bronchodilatoren) 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Begleitbehandlung Erlaubt <ul style="list-style-type: none"> ▪ Während der Studie konnten alle als notwendig erachteten Arzneimittel und Therapien zur unterstützenden Behandlung gegeben werden (Ausnahme: nicht erlaubte Begleitbehandlung, siehe unten) Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thromboseprophylaxe: <ul style="list-style-type: none"> ▫ je nach Risikofaktoren: Acetylsalicylsäure, niedermolekulares Heparin oder Warfarin ▪ Bisphosphonate (Fortführung bei bestehender Therapie; Beginn einer Behandlung nur bis Ende des ersten Zyklus erlaubt) ▪ Therapie zur Behandlung des Tumorlyse-Syndroms ▪ Infektionsprophylaxe (z. B. Pneumocystis carinii-Prophylaxe, Herpes Zoster-Prophylaxe) Nicht erlaubt <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Myelomtherapien ▪ systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison/Tag oder einem Äquivalent) – außer bei infusionsbedingten Nebenwirkungen – und NSAR sollten mit Vorsicht gegeben werden 	
	a. Bei infusionsbedingten Reaktionen wird in Abhängigkeit vom Schweregrad die Infusion bis zur Stabilisierung pausiert, die Infusionsgeschwindigkeit angepasst oder die Behandlung abgebrochen. b. Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichungen zu den Anforderungen in den Fachinformationen vorgenommen. BMI: Body-Mass-Index; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Studie MAIA ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason. Die Studie ist noch laufend.

In die Studie wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht infrage kommt, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS von 0 bis 2 aufweisen. Gemäß Einschlusskriterien wurden solche Patientinnen und Patienten als nicht geeignet für eine ASZT angesehen, die jünger als 65 Jahre alt waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder die mindestens 65 Jahre alt waren. Da die Einschätzung, ob eine ASZT infrage kommt, nicht patientenindividuell getroffen wurde, ist es möglich, dass in die Studie auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die eine ASZT tatsächlich infrage gekommen wäre (siehe Abschnitt 2.3.1). Trotz dieser Unsicherheit werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MAIA herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1)

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Internationales-Staging-System (ISS-)Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs.

andere) und Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre). Insgesamt wurden 737 Patientinnen und Patienten randomisiert den Studienarmen zugeteilt, 368 in den Interventionsarm Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason und 369 in den Kontrollarm Lenalidomid + Dexamethason.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen in 4-Wochen-Zyklen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende. Die Anwendung der Wirkstoffe entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen [19,20]. Bei Abbruch irgendeiner Komponente des Behandlungsschemas, konnte eine Weiterbehandlung mit den jeweils übrigen Komponenten erfolgen.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Datenschnitte

Die Studie MAIA begann im März 2015 und ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Eine weitere Analyse für das Gesamtüberleben ist nach 260 Todesfällen geplant. Der finale Datenschnitt ist nach 330 Todesfällen oder 7 Jahre nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient eingeschlossen wurde geplant. Der pU legt mit dem aktuellen Dossier Ergebnisse zu folgenden Datenschnitten vor:

- Datenschnitt vom 24.09.2018: präspezifizierte Interimsanalyse, die nach dem Erreichen von 234 Ereignissen den primären Endpunkt PFS betreffend geplant war
- Datenschnitt vom 10.06.2019: Datenschnitt wurde von der EMA angefordert

Der 2. Datenschnitt bildet den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab und wird für die vorliegende Nutzenbewertung primär, wenn nicht anderweitig beschrieben, herangezogen. Da dieser Datenschnitt von der EMA angefordert wurde, wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
MAIA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Studienende, Tod oder Widerruf der Einverständniserklärung (je nachdem, was früher eintritt)
Morbidität	
Symptomatik / Gesundheitszustand (EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen / EQ-5D-VAS)	bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie (je nachdem, was früher eintritt)
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions visuelle Analogskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt. So wurden die Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage erhoben. Die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zwar über die Progression hinaus nachbeobachtet, aber maximal bis zu 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Studienzeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N^a = 368	Lenalidomid + Dexamethason N^a = 369
MAIA		
Alter [Jahre], MW (SD)	74 (5)	74 (6)
< 65 Jahre, n (%)	4 (1,1)	4 (1,1)
65 bis < 70 Jahre, n (%)	74 (20,1)	73 (19,8)
70 bis < 75 Jahre, n (%)	130 (35,3)	131 (35,5)
≥ 75 Jahre, n (%)	160 (43,5)	161 (43,6)
Geschlecht [w / m], %	49 / 51	47 / 53
Abstammung, n (%)		
weiß	336 (91,3)	339 (91,9)
schwarz, afroamerikanisch	12 (3,3)	16 (4,3)
andere ^b	9 (2,4)	9 (2,4)
unbekannt /nicht berichtet ^c	11 (3,0)	5 (1,4)
ECOG-PS, n (%)		
0	127 (34,5)	123 (33,3)
1	178 (48,4)	187 (50,7)
2	63 (17,1)	59 (16,0)
ISS ^d , n (%)		
I	98 (26,6)	103 (27,9)
II	163 (44,3)	156 (42,3)
III	107 (29,1%)	110 (29,8)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	1,4 (1,5)	1,3 (1,4)
Anzahl der lytischen Knochenläsionen, n (%)		
Keine	100 (27,2)	93 (25,2)
1–3	103 (28,0)	97 (26,3)
4–10	88 (23,9)	90 (24,4)
> 10	77 (20,9)	89 (24,1)
Zytogenetisches Risikoprofil, n (%) ^e		
Standard-Risiko	271 (85,0)	279 (86,4)
Hohes Risiko	48 (15,0)	44 (13,6)
Therapieabbruch, n (%)	143 (39,3)	233 (63,8)
Studienabbruch, n (%)	93 (25,3)	123 (33,3)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason
Charakteristika	N^a = 368	N^a = 369
Kategorie		
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b. eigene Berechnung; beinhaltet asiatisch, Hawaiianer und Pazifikinsulaner und andere		
c. eigene Berechnung		
d. ISS basiert auf den Werten des Serum- β 2-Mikroglobulins und des Albumins.		
e. Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung; bezogen auf folgende Hochrisiko Marker: Deletion del(17p), t(4;14) und Translokation t(14;16); Bestimmung nur für 319 bzw. 323 Patienten und Patientinnen im Interventions- bzw. Kontrollarm		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: Internationales Staging-System; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie MAIA sind ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 74 Jahre alt und überwiegend weiß (ca. 92 %). Der Anteil an Frauen lag in beiden Studienarmen bei ca. 50 %. Der überwiegende Anteil (ca. 83 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1. Ca. 30 % der Patientinnen und Patienten hatte Tumore mit ISS-Stadium I, ca. 40 % mit Stadium II und ca. 30 % mit Stadium III. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (39,3 % im Interventions- vs. 63,8 % im Vergleichsarm). Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war in beiden Studienarmen die Krankheitsprogression.

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT , direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
MAIA		
Behandlungsdauer [Monate]^a	N = 364	N = 365
Median [Min; Max]	32,4 [0,1; 49,0]	22,6 [0; 49,0]
Mittelwert (SD)	28,5 (12,7)	21,7 (13,7)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 368	N = 369
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	36,7 (0; 49,0)	35,9 (0; 49,9)
Mittelwert (SD)	32,1 (10,7)	30,2 (11,5)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D / EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	27,7 [k. A.; k. A.] / 28,2 [k. A.; k. A.]	21,5 [k. A.; k. A.] / 21,8 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A. / k. A.	k. A. / k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	32,7 [k. A.; k. A.]	23,5 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Angaben zur Behandlungsdauer der 3-fach bzw. 2-fach-Kombination; es liegen keine Angabe zur Behandlungsdauer der einzelnen Wirkstoffkomponenten vor.		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer ist in der Studie MAIA im Interventionsarm höher als im Vergleichsarm (Median: 32,4 vs. 22,6). Die mediane Beobachtungsdauer zum Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer geknüpft ist (siehe Tabelle 8), sind auch die Beobachtungsdauern für diese Endpunkte im Interventionsarm höher als im Vergleichsarm.

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
MAIA		
1. Folgetherapie^a		
Gesamt	82 (22,5)	146 (40,0)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	13 (15,9)	29 (19,9)
Bortezomib-Dexamethason	15 (18,3)	25 (17,1)
Bortezomib-Melphalan-Prednison	12 (14,6)	26 (17,8)
Lenalidomid-Dexamethason	8 (9,8)	13 (8,9)
Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason	1 (1,2)	7 (4,8)
autologe Stammzelltransplantation	2 (2,4)	5 (3,4)
Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason	4 (4,9)	3 (2,1)
Bortezomib-Pomalidomid-Dexamethason	3 (3,7)	2 (1,4)
Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0)	5 (3,4)
Carfilzomib-Dexamethason	2 (2,4)	3 (2,1)
Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason	2 (2,4)	1 (0,7)
Daratumumab Monotherapie	1 (1,2)	2 (1,4)
Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason	1 (1,2)	2 (1,4)
Pomalidomid-Dexamethason	1 (1,2)	2 (1,4)
Bendamustin-Bortezomib-Dexamethason	0 (0)	2 (1,4)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Melphalan	1 (1,2)	1 (0,7)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Thalidomid	0 (0)	2 (1,4)
Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin	1 (1,2)	1 (0,7)
Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison	0 (0)	2 (1,4)
Daratumumab-Cyclophosphamid-Dexamethason	2 (2,4)	0 (0)
Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason	0 (0)	2 (1,4)
Dexamethason	0 (0)	2 (1,4)
Lenalidomid-Cyclophosphamid-Dexamethason	2 (2,4)	0 (0)
Melphalan-Prednison	0 (0)	2 (1,4)
Pomalidomid-Dexamethason-Ixazomibcitrat	1 (1,2)	1 (0,7)
5-Fluoruracil-Folinsäure-Oxaliplatin	1 (1,2)	0 (0)
Bendamustin-Rituximab	1 (1,2)	0 (0)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Carfilzomib	0 (0)	1 (0,7)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Daratumumab	0 (0)	1 (0,7)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Doxorubicin	1 (1,2)	0 (0)
Bortezomib-Dexamethason-Doxorubicin	1 (1,2)	0 (0)
Bortezomib-Dexamethason-Panobinostat	1 (1,2)	0 (0)
Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0)	1 (0,7)
Cyclophosphamid-Dexamethason-Doxorubicin-Rituximab-Vincristin	0 (0)	1 (0,7)
Cyclophosphamid-Dexamethason-Ixazomibcitrat	0 (0)	1 (0,7)
Ixazomibcitrat	1 (1,2)	0 (0)
Ixazomibcitrat-Dexamethason	1 (1,2)	0 (0)
Lenalidomid-Cyclophosphamid-Dexamethason-Ixazomib	1 (1,2)	0 (0)
Lenalidomid-Dexamethason-Elotuzumab	1 (1,2)	0 (0)
Lenalidomid-Ixazomibcitrat	1 (1,2)	0 (0)
Thalidomid-Prednison	0 (0)	1 (0,7)
a. keine Angaben zu weiteren Folgetherapien		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Eine nachfolgende Myelomtherapie konnte in beiden Studienarmen erst nach bestätigter Krankheitsprogression begonnen werden. Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen und die Entscheidung über die nachfolgende Myelomtherapie lag bei der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie war zum Datenschnitt 10.06.2019 niedriger im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm (22,5 % vs. 40,0 %). Die Art der Folgetherapien waren in beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar.

Patientinnen oder Patienten im Vergleichsarm hatten gemäß Studienprotokoll die Möglichkeit in der Folgetherapie Daratumumab entsprechend der lokalen Zulassung zu erhalten. 5 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (1,4 %) und 16 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (4,3 %) erhielten in der 1. Folgetherapie Daratumumab als Mono- oder Kombinationstherapie. 7 Patientinnen und Patienten haben in der nachfolgenden Therapie noch eine ASZT erhalten.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT , direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MAIA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MAIA als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten (73 %) aus Europa und Australien, 27 % der Patientinnen und Patienten aus Nordamerika stammen, sowie dass 91 % aller Patientinnen und Patienten weiß sind. Gemäß pU lägen für die Studie MAIA keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher könne davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sei, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben

- Morbidität
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions visuellen Analogskala (EQ-5D VAS)
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] \geq Grad 3)
 - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Weitere spezifische UEs ^d
MAIA	ja	ja ^a	ja	ja	ja	nein ^b	ja	nein ^c	ja
<p>a. Die Auswertungen zum Responsekriterium von 7 bzw. 10 Punkten sind nicht verwertbar, da die Validität dieser Responsekriterien nicht gegeben ist (siehe Nutzenbewertung A18-33 [21]). Stetige Auswertungen liegen nur für den 1. Datenschnitt vom 24.09.2018 vor.</p> <p>b. keine verwertbaren Daten: der pU legt lediglich Auswertungen zum Abbruch des gesamten Therapieregimes wegen UEs vor. Diese Auswertungen sind in der vorliegenden Situation, bei der der Interventionsarm 3 Wirkstoffe und der Vergleichsarm 2 Wirkstoffe beinhaltet, nicht sinnvoll interpretierbar (siehe hierzu Abschnitt 2.4.3). Auswertungen zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente wegen UEs fehlen.</p> <p>c. keine verwertbaren Daten, da die Operationalisierung des Endpunkts nicht geeignet ist eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion adäquat abzubilden (siehe hierzu Abschnitt 2.4.3)</p> <p>d. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Schüttelfrost (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions visuelle Analogskala; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Weitere spezifische UEs ^f
MAIA	N	N	H ^a	H ^{a, b}	H ^{a, b}	H ^b	- ^c	N	- ^d	H ^e
<p>a. fehlende Verblindung, ggf. bei subjektiver Endpunkterhebung b. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen c. keine verwertbaren Daten. Der pU legt lediglich Auswertungen zum Abbruch des gesamten Therapieregimes wegen UEs vor. Diese Auswertungen sind in der vorliegenden Situation, bei der der Interventionsarm 3 Wirkstoffe und der Vergleichsarm 2 Wirkstoffe beinhaltet, nicht sinnvoll interpretierbar. Auswertungen mit Berechnung des Hazard Ratios zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente wegen UEs fehlen (siehe hierzu Abschnitt 2.4.3) d. keine verwertbaren Daten, da die Operationalisierung des Endpunkts nicht geeignet ist eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion adäquat abzubilden (siehe hierzu Abschnitt 2.4.3) e. fehlende Verblindung, ggf. bei subjektiver Endpunkterhebung für ausgewählte spezifische UE sowie unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen f. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Schüttelfrost (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensionen visuelle Analogskala; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>										

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte zur Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) sowie zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Ein weiterer Grund für diese Einstufung ist bei den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass die geplanten, im zeitlichen Verlauf wiederholten

Messungen für einen bedeutenden Anteil der Patientinnen und Patienten unvollständig sind und dies aus potenziell informativen Gründen erfolgte, wie beispielsweise dem Behandlungsabbruch wegen Progression. Dies führt auch der pU als weiteren Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial bei den letztgenannten Endpunkten an.

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses als niedrig eingeschätzt: Zum einen traten bei einem großen Anteil der Patientinnen und Patienten (ca. 92 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und ca. 86 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm) Ereignisse auf, bei dem überwiegenden Teil dieser Patientinnen und Patienten darüber hinaus zu einem frühen Zeitpunkt nach Randomisierung. Zum anderen treten Zensurierungen in den ersten Monaten, in denen die Kaplan-Meier-Kurven bereits auseinander liegen, nicht in relevantem Umfang auf (Abbildung 17). Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für das geschätzte Hazard Ratio aufgrund potenziell informativer Zensurierungen liegt daher nicht vor. Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial entspricht der Einschätzung des pU.

Den Endpunkt SUEs schätzt der pU wie auch den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als potenziell niedrig verzerrt ein. SUEs traten im Vergleich zu den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) jedoch deutlich seltener und später auf, sodass unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen über den gesamten Studienverlauf für einen bedeutenden Anteil der Patientinnen und Patienten möglich waren und daher ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gegeben ist.

Für die Ergebnisse der für die Studie MAIA herangezogenen spezifischen UEs Schüttelfrost (PT, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ist ebenfalls wegen unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Für die spezifischen UEs Schüttelfrost (PT, UEs) und Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) ist ein weiterer Grund durch die fehlende Verblindung gegeben. Diese Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte nachträglich; der pU nahm keine eigene Bewertung vor.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MAIA (Datenschnitt 10.06.2019)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	368	n. e. 85 (23,1)	369	n. e. [47,3; n. e.] 103 (27,9)	0,78 [0,58; 1,04]; 0,089
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^b					
Fatigue	368	4,9 [4,7; 7,5] 226 (61,4 %)	369	4,8 [4,6; 7,5] 218 (59,1)	0,86 [0,71; 1,04]; 0,127
Übelkeit und Erbrechen	368	38,0 [26,7; NA] 148 (40,2)	369	30,1 [21,3; NA] 140 (37,9)	0,92 [0,73; 1,16]; 0,464
Schmerzen	368	35,0 [27,2; NA] 147 (39,9)	369	18,0 [10,8; 27,3] 162 (43,9)	0,68 [0,54; 0,85]; < 0,001
Dyspnoe	368	27,2 [21,2; 36,2] 168 (45,7)	369	15,7 [10,3; 22,0] 170 (46,1)	0,79 [0,64; 0,99]; 0,036
Schlaflosigkeit	368	16,9 [10,2; 28,5] 184 (50,0)	369	16,5 [10,2; 27,8] 166 (45,0)	0,94 [0,76; 1,16]; 0,550
Appetitverlust	368	34,4 [27,7; n. b.] 149 (40,5)	369	26,0 [11,5; 32,2] 155 (42,0)	0,80 [0,64; 1,01]; 0,059
Obstipation	368	21,7 [10,5; 32,5] 174 (47,3)	369	16,1 [7,7; 26,0] 167 (45,3)	0,86 [0,70; 1,07]; 0,181
Diarrhö	368	15,7 [10,3; 16,3] 227 (61,7)	369	10,6 [10,0; 16,0] 196 (53,1)	0,98 [0,81; 1,19]; 0,845
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^b					
globaler Gesundheitsstatus	368	26,7 [17,5; n. b.] 167 (45,4)	369	21,3 [11,4; 27,7] 160 (43,4)	0,87 [0,70; 1,08]; 0,201
körperliche Funktion	368	n. e. [27,8; n. b.] 147 (39,9)	369	21,5 [12,7; 33,5] 158 (42,8)	0,76 [0,61; 0,96]; 0,018
Rollenfunktion	368	10,2 [7,3; 18,2] 197 (53,5)	369	10,2 [6,8; 15,7] 189 (51,2)	0,90 [0,74; 1,10]; 0,301
emotionale Funktion	368	n. e. [32,5; n. b.] 140 (38,0)	369	28,6 [16,5; 40,5] 138 (37,4)	0,84 [0,66; 1,06]; 0,140

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
kognitive Funktion	368	8,0 [7,4; 15,7] 221 (60,1)	369	10,2 [7,5; 11,6] 193 (52,3)	0,96 [0,79; 1,17]; 0,689
soziale Funktion	368	10,7 [7,5; 21,2] 196 (53,3)	369	7,5 [4,8; 10,4] 197 (53,4)	0,81 [0,66; 0,99]; 0,038
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	364	0,03 [n. b., n. b] 364 (100)	365	0,2 [0,1; 0,3] 362 (99,2)	–
SUEs	364	12,9 [7,6; 16,9] 248 (68,1)	365	9,8 [7,6; 12,7] 247 (67,7)	0,92 [0,77; 1,10]; 0,334
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	364	0,7 [0,7; 1,1] 336 (92,3)	365	1,9 [1,6; 2,9] 315 (86,3)	1,35 [1,15; 1,58]; < 0,001
Abbruch wegen UEs			keine verwertbaren Daten ^c		
Spezifische UEs			keine verwertbaren Daten ^d		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion			keine verwertbaren Daten ^d		
Schüttelfrost (PT, UEs)		n. e. 47 (12,9)		n. e. 6 (1,6)	7,87 [3,36; 18,41]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)		4,7 [2,8; 7,4] 248 (68,1)		19,4 [12,7; 31,3] 172 (47,1)	1,78 [1,46; 2,17]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)		n. e. [45,0; n. b.] 130 (35,7)		n. e. 90 (24,7)	1,32 [1,01; 1,74]; 0,042
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)		n. e. 17 (4,7)		n. e. 33 (9,0)	0,47 [0,26; 0,85]; 0,012
Neutropenie (PT, CTCAE- Grad ≥ 3)		23,8 [12,9; n. b.] 186 (51,1)		n. e. 129 (35,3)	1,63 [1,30; 2,04]; < 0,001
Anämie (PT, CTCAE- Grad ≥ 3)		n. e. 49 (13,5)		n. e. 75 (20,5)	0,54 [0,38; 0,78]; 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium, Region und Alter</p> <p>b. Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>c. Der pU legt lediglich Auswertungen zum Abbruch des gesamten Therapieregimes wegen UEs vor. Diese Auswertungen sind in der vorliegenden Situation, bei der der Interventionsarm 3 Wirkstoffe und der Vergleichsarm 2 Wirkstoffe beinhaltet, nicht sinnvoll interpretierbar. Auswertungen mit Berechnung des Hazard Ratios zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente wegen UEs fehlen (siehe weiter unten).</p> <p>d. keine verwertbaren Daten, da die Operationalisierung des Endpunkts nicht geeignet ist eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion adäquat abzubilden (siehe weiter unten)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason			Lenalidomid + Dexamethason			Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Zyklus 12 MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Zyklus 12 MW ^b [95 %-KI]	
MAIA (Datenschnitt 24.09.2018)^c							
Morbidity							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^d	349	62,6 (22,3)	10,1 [8,1; 12,1]	346	62,7 (21,5)	4,9 [2,8; 7]	5,2 [2,4; 8]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,28 [0,13; 0,43]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), stratifiziert nach ISS-Stadium, Region und Alter. Effekt stellt die Differenz der Änderungen (im Vergleich zu Studienbeginn) zwischen den Behandlungsgruppen zu Zyklus 12 dar.</p> <p>c. Stetige Auswertungen liegen zum Datenschnitt 10.06.2019 nicht vor.</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS zeigt sich für den zur Verfügung stehenden Datenschnitt vom 24.09.2018 auf Basis der Mittelwertvergleiche ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD in Form von Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung zum Zusatznutzen entspricht insofern der des pU, dass dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet, jedoch auf Basis von Responderanalysen. Die Auswertungen des EQ-5D anhand von Responderanalysen sind ergänzend in Anhang C dargestellt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Für die Skala Schmerzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Für die Skala Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die Einschätzung zu den Morbiditätsendpunkten weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Skalen Schmerzen und Dyspnoe sowie der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie und der Krankheitsprogression für die Endpunktkategorie Morbidität einen

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Für die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Die Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Skalen körperliche Funktion und soziale Funktion für die gesamte Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

schwere UEs (CTCAE \geq Grad 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU legt lediglich Auswertungen zum Abbruch des gesamten Therapieregimes wegen UEs vor. Demnach hatten 30 (8,2 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 63 (17,3 %) im Vergleichsarm ein UE, welches zum Abbruch des gesamten Therapieregimes

fürte. Auswertungen mit Berechnung des Hazard Ratios zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente wegen UEs fehlen. Dem Studienbericht sind zumindest für einen früheren Datenschnitt (24.09.2018) Angaben zum Abbruch irgendeiner Komponente zu entnehmen. Demnach sind die Abbrüche irgendeiner Komponente entgegen den Abbrüchen des gesamten Therapieregimes höher im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm (114 [31,3 %] vs. 97 [26,6 %]).

In der Studie MAIA wurden im Interventionsarm 3 Wirkstoffe und im Vergleichsarm 2 Wirkstoffe jeweils als Kombination verglichen. Patientinnen und Patienten, die eine einzelne Komponente des jeweiligen Therapieschemas abbrechen, konnten gemäß Studienprotokoll die Behandlung mit den übrigen Komponenten fortführen. Im Vergleichsarm ist eine Weiterbehandlung mit Dexamethason als Monotherapie nach Abbruch von Lenalidomid im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht vorgesehen und unzureichend. Dies zeigt sich auch in den Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behandlungsabbruch der Einzelkomponenten, die lediglich für den Datenschnitt 24.09.2018 vorliegen. Daraus geht hervor, dass im Vergleichsarm der Abbruch mit Lenalidomid fast immer mit dem Abbruch des gesamten Therapieregimes einherging: 62 (17,0 %) Patientinnen und Patienten mit Abbruch wegen Lenalidomid versus 58 (15,9 %) Patientinnen und Patienten mit Abbruch des kompletten Therapieregimes. Dagegen haben im Interventionsarm 76 (20,9 %) Patientinnen und Patienten Lenalidomid abgebrochen, jedoch nur 26 (7,2 %) das gesamte Therapieregime. Somit ist in der vorliegenden Situation, bei der im Vergleichsarm, nicht aber im Interventionsarm, der Abbruch einer Komponente mit dem Abbruch des gesamten Therapieregimes einhergeht, eine Auswertung zum Abbruch des gesamten Therapieregimes nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon ist der Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente als Endpunkt zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine verwertbaren Daten vor. Eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurde in der Studie MAIA im CRF dokumentiert. Infusionen wurden allerdings nur im Interventionsarm verabreicht, im Kontrollarm erhielten Patientinnen und Patienten aber beispielsweise keine Placeboinfusion. Infusionsbedingte Reaktionen können somit nur im Interventionsarm erhoben werden, und es ist demnach keine Aussage zu einem Vergleich zwischen den Studienarmen möglich. Zudem wird in dieser Situation davon ausgegangen, dass jedes im Interventionsarm aufgetretene Ereignis auf den Wirkstoff zurückzuführen ist, wobei der Unterschied zwischen den Studienarmen bei Vergleich zu einer Placeboinfusion vermutlich geringer wäre. Daher liegen aufgrund des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor.

weitere spezifische UE

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) und Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese 2 spezifischen UEs ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Es ist allerdings fraglich, ob der Effekt für den Endpunkt Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher das Krankheitsbild der Grunderkrankung abbildet.

Schüttelfrost (PT, UEs); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) und Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Schüttelfrost (PT, UEs); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) und Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese 4 spezifischen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Die Einschätzungen zu den Schadensendpunkten weichen von der Einschätzung des pU ab, der primär auf Basis der Abbrüche wegen UEs für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die Studie MAIA werden keine Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen. Dies ist wie folgt begründet:

Die Studie MAIA ist für die vorliegende Fragestellung relevant. Allerdings sind die Ergebnisse bezüglich der eingeschlossenen Population (Patientinnen und Patienten, die nicht für eine ASZT infrage kommen) mit Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt 2.3.1). Für nachgeordnete Subgruppenanalysen ergibt sich dadurch eine zusätzliche Unsicherheit: es ist nicht bekannt, wie sich Patientinnen und Patienten, für die noch eine ASZT infrage kommt, auf mögliche Subgruppen verteilen und inwiefern es dadurch zu einer Verzerrung der Subgruppenergebnisse kommen würde. Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen werden daher als nicht interpretierbar eingeschätzt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind bzw. wird der im Dossier vorgenommenen Einschätzung in der Nutzenbewertung nicht gefolgt. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Schmerz und Dyspnoe

Die Symptomskalen Schmerz und Dyspnoe des Fragebogens EORTC QLQ-C30 werden als nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome angesehen, da aus dem Dossier des pU nicht hinreichend hervorgeht, dass das Symptom der Patientinnen und Patienten in einem Bereich liegt, der als schwer / schwerwiegend anzusehen wäre.

Die Einschätzung des Schweregrads für das Symptom Dyspnoe stimmt mit der des pU überein. Dagegen bewertet der pU das Symptom Schmerz als schwerwiegendes / schweres Symptom. Der pU begründet sein Vorgehen mit einem Schwellenwert von 66 Punkten, der gemäß Johnsen 2009 eine Einstufung als schwere Schmerzen entspräche [23]. Die Skala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 besteht aus 2 Items, die jeweils auf einer Likert-Skala von 1 bis 4 beantwortet werden (überhaupt nicht, wenig, mäßig, sehr). Der Schwellenwert von 66 Punkten wird in Johnsen 2009 benannt, da gemäß Scoring Manual bei einem Score von mindestens 66 Punkten auf einer Symptomskala das Mittel aller in die Skala eingehenden items (für Schmerz 2 Items) mindestens 3 (mäßig) ist. Gemäß pU haben 39,4 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen Wert für die Schmerzskala von ≥ 66 Punkten. Zusätzlich haben gemäß pU 11,1 % der Patienten mit einem Schmerzwert von < 66 Opiode zur Schmerztherapie erhalten. Der pU geht bei diesen Patientinnen und Patienten davon aus, dass sich die Schmerztherapie mit Opioiden hier in einem niedrigeren Schmerzwert niederschläge. Insgesamt schlussfolgert der pU, dass 50,5 % der Patientinnen und Patienten unter

schwerwiegenden / schweren Schmerzen litten, sodass das Symptom Schmerz als schwerwiegendes / schweres Symptom von ihm eingeschätzt wird.

Der verwendete Schwellenwert von 66 Punkten basiert auf der Annahme, dass Patientinnen und Patienten, die im Mittel mindestens einen mäßigen Schmerz angeben, schwere / schwerwiegende Schmerzen haben. Für die Einstufung in ein schwerwiegendes bzw. schweres Symptom sind Informationen zu inhaltlich hinreichend begründeten absoluten Schwellenwerten notwendig. Diese liegen für die Symptomskala Schmerz nicht vor.

Spezifische UEs

Die Endpunkte Schüttelfrost (PT, UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) setzen sich überwiegend aus nicht schweren / nicht schwerwiegenden Ereignissen zusammen, sodass diese Endpunkte insgesamt der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet werden.

Der pU nimmt keine Einordnung des Endpunkts Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) zu einem Schweregrad vor. Den Endpunkt Schüttelfrost (PT, UEs) zieht der pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Änderung zu Zyklus 12 Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,78 [0,58; 1,04]; p = 0,089	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS; (Datenschnitt 24.09.2018)	Änderung: 10,1 vs. 4,9 Punkte MD: 5,2 [2,4; 8]; p < 0,001 Hedges' g ^c : 0,28 [0,13; 0,43]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	Median: 4,9 vs. 4,8 HR: 0,86 [0,71; 1,04]; p = 0,127	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 38,0 vs. 30,1 HR: 0,92 [0,73; 1,16]; p = 0,464	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	Median: 35,0 vs. 18,0 HR: 0,68 [0,54; 0,85]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Dyspnoe	Median: 27,2 vs. 15,7 HR: 0,79 [0,64; 0,99]; p = 0,036	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Schlaflosigkeit	Median: 16,9 vs. 16,5 HR: 0,94 [0,76; 1,16]; p = 0,550	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: 34,4 vs. 26,0 HR: 0,80 [0,64; 1,01]; p = 0,059	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Median: 21,7 vs. 16,1 HR: 0,86 [0,70; 1,07]; p = 0,181	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: 15,7 vs. 10,6. HR: 0,98 [0,81; 1,19]; p = 0,845	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Änderung zu Zyklus 12 Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ C30 – Funktionsskalen (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitszustand	Median: 26,7 vs. 21,3 HR: 0,87 [0,70; 1,08]; p = 0,201	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: n. e. vs. 21,5 HR: 0,76 [0,61; 0,96]; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Rollenfunktion	Median: 10,2 vs. 10,2 HR: 0,90 [0,74; 1,10]; p = 0,301	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. 28,6 HR: 0,84 [0,66; 1,06]; p = 0,140	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 8,0 vs. 10,2 HR: 0,96 [0,79; 1,17]; p = 0,689	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 10,7 vs. 7,5 HR: 0,81 [0,66; 0,99]; p = 0,038 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: 12,9 vs. 9,8 HR: 0,92 [0,77; 1,10]; p = 0,334	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	Median: 0,7 vs. 1,9 HR: 1,35 [1,15; 1,58]; p < 0,001 HR: 0,74 [0,63; 0,87] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs	Keine verwertbaren Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Keine verwertbaren Daten ^g	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schüttelfrost (PT, UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 7,87 [3,36; 18,41]; p < 0,001 HR: 0,13 [0,05; 0,30] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Änderung zu Zyklus 12 Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	Median: 4,7 vs. 19,4 HR: 1,78 [1,46; 2,17]; p < 0,001 HR: 0,56 [0,46; 0,68] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,32 [1,01; 1,74]; p = 0,042 HR: 0,76 [0,57; 0,99] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,47 [0,26; 0,85]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n.23,8 vs. n. e. HR: 1,63 [1,30; 2,04]; p < 0,001 HR: 0,61 [0,49; 0,77] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) ^h	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,54 [0,38; 0,78]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀)</p> <p>c. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f. der pU legt lediglich Auswertung zum Abbruch des gesamten Therapieregimes wegen UEs vor. Diese Auswertungen sind in der vorliegenden Situation, bei der der Interventionsarm 3 Wirkstoffe und der Vergleichsarm 2 Wirkstoffe beinhaltet, nicht sinnvoll interpretierbar (siehe Abschnitt 2.4.3). Auswertungen mit Berechnung des Hazard Ratios zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente wegen UEs fehlen.</p> <p>g. keine verwertbaren Daten, da die Operationalisierung des Endpunkts nicht geeignet ist eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion adäquat abzubilden (siehe Abschnitt 2.4.3)</p> <p>h. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher das Krankheitsbild der Grunderkrankung abbildet.</p>		

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Änderung zu Zyklus 12 Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall, KIo: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ körperliche Funktion, soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Anämie^a [jeweils schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3]) 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (darunter Schüttelfrost; Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ spezifische UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß gering bis beträchtlich (darunter Neutropenie [schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3] – Ausmaß: beträchtlich; Infektionen und parasitäre Erkrankungen [SUE] - Ausmaß: gering)
a. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher das Krankheitsbild der Grunderkrankung abbildet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen (4 spezifische UEs mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß sowie die Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE Grad ≥ 3) mit beträchtlichem Ausmaß). Die positiven Effekte betreffen 2 spezifische UEs von beträchtlichem Ausmaß, das Symptom Schmerzen und 2 von 6 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils vom Ausmaß gering. In der Gesamtabwägung werden die positiven und negativen Effekte als ausgewogen angesehen.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason für erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, nicht belegt.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Daratumumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Daratumumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, angewendet [19].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den Bedarf an Therapieoptionen, die unter anderem die Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Verbesserung der Lebensqualität und Symptome als auch die Verträglichkeit adressieren.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Größe der Zielpopulation in mehreren Schritten her:

Schritt 1) Inzidenz des Plasmozytoms und der Plasmazellen-Neubildungen

Der pU legt für das Jahr 2020 die Inzidenz der Erkrankungen zugrunde, die unter dem Code C90 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) zusammengefasst sind (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen). Dazu zieht er zunächst die Prognosen der Neuerkrankungen für das Jahr 2018 aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2013 / 2014“ des Robert Koch-Instituts (RKI) heran [24]. Es werden 7000 Neuerkrankungen prognostiziert. Für die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2020 schätzt der pU zunächst eine mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz. Um der Unsicherheit Rechnung zu tragen, verwendet er dazu zum einen die Anzahlen zur Inzidenz mit der Diagnose ICD-10 C90 des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI im Zeitraum von 2009 bis 2014 und zum anderen die entsprechenden Anzahlen im Zeitraum von 2004 bis 2014 [25]. Somit ermittelt er eine Spanne zur jährlichen Steigerungsrate in Höhe von 0,38 % bis 1,36 %.

Mithilfe dieser Steigerungsraten weist der pU 7054 bis 7191 Neuerkrankungen für das Jahr 2020 aus.

Der pU führt aus, dass das multiple Myelom in der Regel im höheren Lebensalter auftritt und Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr eher selten sind. Er verwendet die gesamte von ihm prognostizierte Inzidenz für die erwachsene Patientengruppe.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom

Ausgehend von Daten mehrerer Landeskrebsregister gibt der pU einen Anteil der Erkrankung multiples Myelom (ICD-10 C90.0) von 98,09 % an und überträgt diesen auf alle Erkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 [26]. Es ergeben sich laut pU 6919 bis 7054 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom für das Jahr 2020.

Schritt 3) therapiebedürftige Patientinnen und Patienten

3a) Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom (Smouldering multiple myeloma, SMM) sind nicht Teil der Zielpopulation, da diese zunächst nicht behandlungsbedürftig sind. Den Anteil dieser Patientengruppe an der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 quantifiziert der pU mit 8 % bis 15 % und verweist auf verschiedene Dossierbewertungen [9,27-29] sowie aktuellere Publikationen mit Daten aus Schweden und den USA [30,31].

3b) Patientinnen und Patienten mit SMM können jedoch zu einem späteren Zeitpunkt durch Progression zu einem multiplen Myelom behandlungsbedürftig werden. Um den Anteil dieser Patientengruppe zu bestimmen, zieht der pU eine Publikation zu einer Datenerhebung eines amerikanischen Krankenhauses heran [32]. Es wurden Daten von 421 Patientinnen und Patienten ausgewertet, die zwischen 2003 und 2015 mit SMM diagnostiziert wurden und gleichzeitig die aktuellen Kriterien zu SMM der International Myeloma Working Group von 2014 erfüllten. Die Autoren weisen das Risiko einer Krankheitsprogression im 1. Jahr mit 18 %, annähernd 10 % pro Jahr für die nächsten 3 Jahre und ca. 4 % pro Jahr für die folgenden Jahre bis 10 Jahre nach Diagnose aus. Der pU berechnet mithilfe dieser Angaben einen kumulierten Anteil von 53,21 % über 10 Jahre, in dem das SMM zu einem multiplen Myelom progrediert. Im Umkehrschluss werden laut pU 46,79 % der Patientinnen und Patienten mit SMM nicht behandlungsbedürftig.

Der pU bestimmt die Patientinnen und Patienten mit SMM, die in einem Zeitraum von 10 Jahren nicht behandlungsbedürftig werden, indem er die Anteile aus Schritt 3a und 3b multipliziert und auf die Anzahl aus Schritt 2 bezieht. Anschließend subtrahiert er diese Patientengruppe von der aus Schritt 2 und weist 6434 bis 6790 neu erkrankte therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom für das Jahr 2020 aus.

Schritt 4) zum Therapiebeginn lebende Patientinnen und Patienten

Die Datenbasis für die Schätzung dieses Anteils bildet die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin, die Krankenkassendaten von circa 4 Millionen Versicherten aus 70 verschiedenen Krankenkassen enthält [16]. Es wurden anhand des ICD-10-Codes C90.0 alle neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten Diagnose multiples Myelom im stationären oder im ambulanten Bereich ermittelt. Die Analyse erfolgte in einem Analysezeitraum von 2013 bis 2014. Zur Prüfung, ob es sich um eine Erstdiagnose handelt, wurde ein individueller Vorbeobachtungszeitraum von 8 Quartalen gewählt.

Der pU berichtet, dass Patientinnen und Patienten, die nach der Diagnose und vor dem Start einer Therapie versterben, nicht der Zielpopulation zugerechnet werden. Dafür betrachtet er einen Zeitraum, der sich über das Quartal der Diagnose und dem sich anschließenden Quartal erstreckt. Aus der Ermittlung eines Anteils von 6,54 % dieser Patientengruppe aus der Krankenkassendaten-Analyse resultieren 6013 bis 6346 neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten, die nicht zuvor versterben und eine Therapie beginnen können.

Schritt 5) neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten, die für eine ASZT nicht geeignet sind

Anhand der in Schritt 4) beschriebenen Krankenkassendaten-Analyse [16] werden Patientinnen und Patienten ermittelt, die innerhalb von 2 Jahren nach der Erstdiagnose therapiert wurden (39,3 %). Diese Gruppe unterteilt sich in 3 Untergruppen:

- a) Patientinnen und Patienten, die eine ASZT erhielten (identifiziert über die Operationen- und-Prozedurenschlüssel[OPS]-Codes: 5-411, 8-805 und 8-863)
- b) Patientinnen und Patienten, die eine medikamentöse Therapie (identifiziert über die Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes¹ L01XX32, L01AA01, L01AA03, L01AA09, L04AX04, L04AX02 und die OPS-Codes 6-001.9, 6-003.g, 8-542, 8-543, 8-544, 8-544.0) erhielten und keinen OPS-Code für ASZT aufwiesen
- c) Patientinnen und Patienten, die nicht eindeutig zuzuordnen waren.

28,6 % erhielten eine ASZT (Patientengruppe a). Diese Patientengruppe erfüllt laut pU das Kriterium für eine Eignung für eine ASZT. 55,2 % entfallen auf Patientengruppe b, die laut pU die Kriterien für eine Nicht-Eignung für eine ASZT erfüllt. 16,2 % waren nicht eindeutig zuzuordnen.

Unter Ausschluss der nicht eindeutig zuzuordnenden Patientengruppe c ermittelt der pU 34,16 % der neu erkrankten therapiebedürftigen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die für eine ASZT geeignet sind sowie 65,84 %, die nicht für eine ASZT geeignet sind.

Durch Übertragung des Anteils von 65,84 % auf die Patientenpopulation aus Schritt 4 resultieren 3959 bis 4178 neu erkrankte therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die nicht für eine ASZT geeignet sind.

Der pU gleicht den obigen Anteilswert von 34,16 % (Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die für eine ASZT geeignet sind) mit der Anzahl der tatsächlich durchgeführten Stammzelltransplantationen aus dem Jahresbericht 2018 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen ab [34]. Darin wird von 2052 autologen Ersttransplantationen beim

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2013 [33].

multiplen Myelom im Jahr 2018 berichtet. Der pU überträgt den obigen Anteil von 34,16 % auf die Patientenpopulation aus Schritt 4 und ermittelt somit Anzahlen zu Patientinnen und Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, in einer ähnlichen Größenordnung (2054 bis 2168) wie die Anzahl tatsächlich durchgeführter ASZT im Jahr 2018.

Schritt 6) neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten in der GKV, die für eine ASZT nicht geeignet sind

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 87,7 % [35,36] ermittelt der pU abschließend 3472 bis 3665 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und weitestgehend methodisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet:

zu Schritt 1) Es liegt ein aktueller Bericht „Krebs in Deutschland 2015 / 2016“ des RKI vor [37]. Den dort aufgeführten Daten liegt nun ein anderes Schätzverfahren zugrunde. Es wird mit der Diagnose ICD-10 C90 für das Jahr 2020 eine höhere Anzahl von 7600 Neuerkrankungen prognostiziert als vom pU veranschlagt.

zu Schritt 2) Die Diagnosegruppe ICD-10 C90 unterteilt sich in 4 Unterkategorien: C90.0, C90.1, C90.2 und C90.3. Der pU ermittelt den Anteil der Erkrankungen von C90.0 an C90 über ein Verhältnis der Anzahlen von C90.0, C90.1 und C90.2. Angemessener wäre es, dies über die Anzahlen von C90.0 an C90 zu schätzen.

zu Schritt 3) Im Abgleich mit einem vorherigen Verfahren berücksichtigt der pU nun auch Patientinnen und Patienten mit SMM, deren Erkrankung zu einem multiplen Myelom progrediert [9]. Dies ist nachvollziehbar. Im kumulierten Anteil, der sich auf die Progression des SMM zu einem multiplen Myelom innerhalb von 10 Jahren bezieht und vom pU über Wahrscheinlichkeiten geschätzt wird, ist nicht berücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten innerhalb dieses Zeitraums versterben können. Zudem ist die Übertragbarkeit des Anteils auf den deutschen Versorgungskontext fraglich. Daher ist der Anteil mit Unsicherheit verbunden.

zu Schritt 5) Es ist aus den Daten der beschriebenen Krankenkassendaten-Analyse nicht erklärbar, aus welchem Grund ein großer Teil (60,7 %) der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom ohne Therapie mit den Medikamenten der beschriebenen ATC-Codes und OPS-Codes in der individuellen Follow-up-Periode von 2 Jahren verbleibt. Im Abgleich mit den Fallzahlen aus dem Deutschen Stammzellregister liegen die in diesem Rechenschritt herangezogenen Anteile dennoch in einer plausiblen Größenordnung.

Zusammenfassung der Bewertung

Es ergibt sich eine etwas höhere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, falls die aktuelle und höhere Fallzahl zur Prognose der Inzidenz mit der

Diagnose ICD-10 C90 in Höhe von 7600 für das Jahr 2020 [37] für die Herleitung bei Erhaltung der einzelnen Anteilswerte des pU zugrunde gelegt wird.

Mit den Anzahlen der Ersttransplantationen bei multiplem Myelom aus dem Deutschen Stammzellregister ist ein Abgleich der vom pU hergeleiteten Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, möglich, sodass diese in einer plausiblen Größenordnung liegt. Im Umkehrschluss kann auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für ein ASZT nicht geeignet sind, in der GKV-Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel angesehen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass die ermittelte Spanne zur jährliche Steigerungsrate von durchschnittlich 0,38 % bis 1,36 % für die Inzidenz mit der Diagnose ICD-10 C90 (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) auch für die kommenden Jahre bis einschließlich 2025 angewendet werden kann; siehe dazu Schritt 1 der Herleitung der GKV-Zielpopulation.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

3.2.1 Behandlungsdauer

Bei der Bestimmung der jährlichen Behandlungsdauer geht der pU für die Kombinationstherapien unterschiedlich vor. Es werden teils 52 Wochen mit entsprechend 364 Tagen pro Jahr und teils 365 Tage pro Jahr angenommen. Da Kosten auch am Tag 365 entstehen können, ist ein Betrachtungszeitraum mit 365 Tagen pro Jahr für alle Kombinationstherapien angemessen, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Daher werden bei der folgenden Bewertung 365 Tage pro Jahr veranschlagt.

Zusätzlich wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr mit 365 Tagen angenommen, wenn in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dabei kann zwischen dem 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren unterschieden werden, wenn der Verbrauch zwischen diesen Jahren variiert.

Die zu bewertende Therapie Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird laut Fachinformation mit einer Länge von 4 Wochen je Zyklus bis zur Krankheitsprogression fortgesetzt [19]. Der pU geht von 52 Wochen pro Jahr aus. Auf Basis von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine weitere Gabe aller Wirkstoffe im 1. Behandlungsjahr an Tag 365. Im Folgejahr ist 1 weitere Gabe von Lenalidomid und Dexamethason anzusetzen.

Die Behandlungszeiträume der Wirkstoffe von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison sind laut Fachinformation unterschiedlich [19]. Daratumumab kann nach kombinierter Gabe weiterhin als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression verabreicht werden. Der pU berücksichtigt dies korrekt differenziert für das 1. Behandlungsjahr und das Folgejahr. Die Behandlungsdauer der Kombinationspartner [19] ist begrenzt auf 9 Zyklen zu je 6 Wochen. Diese berücksichtigt der pU korrekt im 1. Behandlungsjahr.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison wird laut Fachinformation zeitlich begrenzt über 9 Zyklen zu je 6 Wochen verabreicht [38]. Diese Zyklen fallen alle im 1. Behandlungsjahr an. Der pU berücksichtigt dies korrekt.

Die Behandlungszeiträume der Wirkstoffe von Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sind laut Fachinformation unterschiedlich [20]. Bortezomib wird zeitlich begrenzt bis zu 8 Zyklen zu je 21 Tagen verabreicht. Der pU legt die maximale Anzahl von 8 Zyklen für seine Berechnungen im 1. Behandlungsjahr zugrunde. Dies ist korrekt. Die Gabe mit den Kombinationspartnern wird nach der initialen Behandlung mit Bortezomib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität auch über das 1. Behandlungsjahr hinaus fortgesetzt. Auf Basis von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich im 1. Behandlungsjahr 1 weitere Gabe von Lenalidomid und Dexamethason. Für das Folgejahr treffen die Angaben des pU auch bei Veranschlagung von 365 Tagen pro Jahr zu.

Die Gabe von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wird laut Fachinformation zyklisch mit je 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression durchgeführt [20]. Der pU geht von

52 Wochen mit entsprechend 364 Tagen pro Jahr aus. Auf Basis von 365 Tagen ergibt sich für das 1. Behandlungsjahr als auch für das Folgejahr jeweils 1 weitere Gabe von Lenalidomid und für das 1. Behandlungsjahr 1 weitere Gabe von Dexamethason.

Der Behandlungszeitraum von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison ist laut Fachinformation auf maximal 12 Zyklen zu je 42 Tage zeitlich begrenzt [39] und geht damit über das 1. Behandlungsjahr hinaus. Der pU legt 12 Zyklen zugrunde. Sie werden vom pU nicht getrennt nach dem 1. und 2. Behandlungsjahr ausgewiesen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [19,20,38,39], wobei der pU im Fall von Dosisspannen ausschließlich maximale Dosierungen zugrunde legt.

Wie im Abschnitt zur Behandlungsdauer beschrieben, fällt bei folgenden Kombinationstherapien eine höhere Anzahl an Behandlungstagen an, sodass sich entsprechend der Verbrauch erhöht: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Der Verbrauch der Wirkstoffe Bortezomib, Melphalan sowie Prednison (die beiden letztgenannten bei der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Bortezomib sowie bei der Kombinationstherapie mit Bortezomib) richtet sich nach der Körperoberfläche. Der Verbrauch von Daratumumab richtet sich nach dem Körpergewicht, ebenfalls von Melphalan sowie Prednison bei der Kombinationstherapie mit Thalidomid. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [40].

Für die Dosis von Dexamethason bei der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid verweist die Fachinformation von Daratumumab auf Abschnitt 5.1 [19]. Dort ist zu entnehmen, dass in der entsprechenden Studie 40 mg Dexamethason pro Woche und eine reduzierte Dosis von 20 mg pro Woche bei Patientinnen und Patienten > 75 Jahre oder mit einem Body-Mass-Index < 18,5 verabreicht wurde. Der pU legt ausschließlich 40 mg Dexamethason für die Berechnungen zugrunde. Eine Spanne zur Dosierung wäre angemessener. Außerdem wird Dexamethason vor der 1. Infusion mit Daratumumab laut Fachinformation intravenös verabreicht. Der pU geht bei der Kostenberechnung von Dexamethason durchgehend von einer oralen Gabe aus.

Für Thalidomid sowie Melphalan bei der Kombinationstherapie mit Prednison empfiehlt die Fachinformation unterschiedliche Dosierungen unter anderem in Abhängigkeit des Alters [39]. Der pU legt die jeweils höchste Dosierung für ≤ 75 -Jährige zugrunde. Eine Spanne zur Dosierung wäre angemessener. Zudem veranschlagt der pU für die Zieldosis von 154 mg

Prednison Tabletten zu je 20 mg. Diese Zieldosis ist auch mit einer Abrundung auf 150 mg mit Tabletten zu je 50 mg erreichbar.

Die Berechnungen des pU zu folgenden Wirkstoffen beinhalten einen Verwurf, obwohl für sie kein Verwurf zu veranschlagen ist, da eine Therapie über 1 Jahr hinaus angenommen wird: für Dexamethason (bei der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid und bei der Kombinationstherapie mit Lenalidomid) sowie für Dexamethason in der fortgeführten höheren Dosierung von 40 mg (bei der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Lenalidomid) sowie für Lenalidomid (bei der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason und bei der Kombinationstherapie mit Dexamethason).

Für Melphalan und Prednison in der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Bortezomib sowie in der Kombinationstherapie mit Bortezomib kann mit einer kleineren Packung am Ende der Behandlungszeit ein geringerer Verwurf erreicht werden als vom pU ermittelt. Ein geringer Verwurf kann auf diese Weise auch für Dexamethason mit der anfänglich geringeren Dosierung von 20 mg bei der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Lenalidomid erzielt werden.

Außerdem ist für Prednison in der Kombinationstherapie mit Daratumumab, Bortezomib und Melphalan zu beachten, dass an den Tagen der Infusion mit Daratumumab gleichzeitig eine Prämedikation mit Dexamethason erfolgt [19]. In diesem Fall entfällt laut Fachinformation [19] die Gabe von einem zusätzlichen Kortikoid, hier Prednison, sodass abweichend vom Vorgehen des pU ein geringerer Verbrauch für Prednison zu veranschlagen ist.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2020 wieder.

Für die Packung mit Prednison 20 mg 100 Tabletten zieht der pU nicht den Festbetrag, sondern einen etwas niedrigeren Apothekenverkaufspreis heran.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU erläutert, dass er ausschließlich die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe zur Herstellung parenteraler Lösungen ergeben, als sonstige GKV-Leistungen aufführt. Die ausgewiesenen Kosten dafür sind bei den vom pU veranschlagten Anzahlen von Gaben pro Jahr plausibel. Für Daratumumab bei der Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason erhöhen sich die Kosten, wenn pro Jahr 365 Tage zugrunde gelegt werden.

Aus den Fachinformationen lassen sich weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen. Dazu gehören unter anderem die Prämedikation mit Dexamethason, einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum bei Daratumumab [19].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 242 073,75 € für das 1. Behandlungsjahr und 180 556,95 € je Folgejahr. Sie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe und sind für das 1. Behandlungsjahr insgesamt unterschätzt, da die Anzahl an Behandlungstagen zu gering angesetzt ist. Für das Folgejahr sind sie in der Größenordnung plausibel. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison, von Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison sowie von Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten von Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sind für das 1. Behandlungsjahr hauptsächlich aufgrund eines zu hohen Verwurfs von Lenalidomid überschätzt. Alle anderen Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind für das 1. Behandlungsjahr und ggf. für das Folgejahr (in der Größenordnung) plausibel. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason insgesamt in der Größenordnung plausibel und für Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison überschätzt, da sich die Kosten auf einen Behandlungszeitraum beziehen, der länger als 1 Jahr ist. Es ist eine getrennte Darstellung nach dem 1. Behandlungsjahr und 2. Behandlungsjahr notwendig. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine konkreten Angaben zu den Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Sie sind für das 1. Behandlungsjahr unterschätzt, da die Anzahl der an Behandlungstagen zu gering angesetzt ist, und für das Folgejahr in der

Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison, von Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison sowie von Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten von Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sind für das 1. Behandlungsjahr hauptsächlich aufgrund eines zu hohen Verwurfs von Lenalidomid überschätzt. Alle anderen Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind für das 1. Behandlungsjahr und ggf. für das Folgejahr (in der Größenordnung) plausibel. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt.

Die Jahrestherapiekosten von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in der Größenordnung plausibel und für Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison überschätzt, da sich die Kosten auf einen Behandlungszeitraum beziehen, der länger als 1 Jahr ist. Es ist eine getrennte Darstellung nach dem 1. Behandlungsjahr und 2. Behandlungsjahr notwendig. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Daratumumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

- Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	3472 bis 3665	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	1. Behandlungsjahr: 242 073,75 ^b Folgejahre: 180 556,95 ^b	Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr unterschätzt, da die Anzahl an Behandlungstagen zu gering angesetzt ist. Die Arzneimittelkosten für das Folgejahr sind in der Größenordnung plausibel. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für das 1. Behandlungsjahr unterschätzt, für das Folgejahr plausibel.
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison		1. Behandlungsjahr: 184 338,72 ^b Folgejahre: 79 983,54 ^b	Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr und das Folgejahr in der Größenordnung plausibel. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für das 1. Behandlungsjahr und das Folgejahr plausibel.
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison		63 469,68 ^b	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		1. Behandlungsjahr: 139 246,02 ^b Folgejahre: 100 564,41 ^c	Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr hauptsächlich aufgrund eines zu hohen Verwurfs von Lenalidomid überschätzt. Die Arzneimittelkosten für das Folgejahr sind in der Größenordnung plausibel. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für das 1. Behandlungsjahr und das Folgejahr plausibel.
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		100 564,41 ^c	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt.

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	35 287,44 ^c	Die Arzneimittelkosten pro Jahr sind überschätzt, da sich die Kosten auf einen Behandlungszeitraum beziehen, der länger als 1 Jahr ist. Es ist eine getrennte Darstellung nach dem 1. Behandlungsjahr und 2. Behandlungsjahr notwendig. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vernachlässigt.
<p>a. Angabe des pU b. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. c. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk-Management-Plans und dessen Umsetzung. Die Fachinformationsangaben sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Darzalex® zu berücksichtigen.

Indikationen:

- *Darzalex ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. (Gegenständliches Anwendungsgebiet in Modul 3A)*
- *Darzalex ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind (Gegenständliches Anwendungsgebiet in Modul 3B).*
- *Darzalex ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.*
- *Darzalex ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.*

Darzalex ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden und eine Ausrüstung zur Wiederbelebung ist vorzuhalten. Die Anwendung des Arzneimittels ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels. Darzalex® enthält Natrium, dies ist bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen. Es wird als intravenöse Infusion nach entsprechender Verdünnung mit 16 mg/kg Daratumumab gemäß Dosierungswochenschema angewendet (Details siehe Fachinformation). Dabei sind die Angaben zu den Infusionsgeschwindigkeiten zu beachten. Die Therapie wird bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. Zudem ist eine antivirale Herpes-Zoster-Prophylaxe zu erwägen. Bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen) sind entsprechende Medikationen prä- und post-Infusion

vorzunehmen (Details siehe Fachinformation). Obstruktive chronische Pulmonalerkrankungen bedürfen einer besonderen Berücksichtigung. Auftreten infusionsbedingter Reaktionen erfordern entsprechend des Schweregrades Maßnahmen wie Unterbrechung der Infusion, Minderung der Infusionsgeschwindigkeit oder dauerhaften Abbruch der Behandlung. Dosisreduktionen werden nicht empfohlen, gegebenenfalls kann eine verzögerte Anwendung erforderlich sein. Durch Darzalex® ist eine Verstärkung bestehender Neutro- und Thrombozytopenien möglich. Die Patienten sind auf Infektionen zu überwachen und das Blutbild ist regelmäßig zu kontrollieren. Durch Darzalex® ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung möglich. Der HBV-Status ist vor Einleitung der Behandlung zu bestimmen. Bei positiver Hepatitis-B-Serologie sind entsprechende Kontrollmaßnahmen erforderlich und bei einer HBV-Reaktivierung soll die Behandlung unterbrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Eine mögl. Wiederaufnahme der Behandlung soll mit in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Ärzten besprochen werden (Details siehe Fachinformation).

Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils, einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschrieben. Darüber hinaus sind folgende Punkte bei der Anwendung von Darzalex® zu beachten:

- *Kenntnis des Interferenz-Phänomens (Daratumumab: positiver indirekter Coombs-Test) sowie Beachtung von Vermeidungsstrategien (Dithiothreitol (DTT)) und notwendige Kommunikation an Blutbanken zu mit Darzalex® behandelten Patienten zwecks Vermeidung verzögerter Blutproduktbereitstellungen.*
- *Vor Therapie Typisierung, Screening empfohlen. Bei Notfalltransfusion ungekreuztes AB0/Rh(D)-kompatibles Erythrozytenkonzentrat geben.*
- *Daratumumab weist eine ähnliche Elimination wie andere endogene IgG auf, wodurch eine hepatische/renale Metabolisierung wenig wahrscheinlich ist.*
- *Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu drei Monate nach Therapieende eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode anwenden.*
- *Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab in die Muttermilch übertritt und Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat; daher Nutzen-Risiko basierte Entscheidung erforderlich.*
- *Zu Überdosierungen liegen keine Erfahrungen vor, es ist kein spezifisches Antidot bekannt.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Janssen Research & Development. A phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high dose therapy: study 54767414MMY3008; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2020.
3. Janssen Research & Development. A phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high dose therapy: study 54767414MMY3008; Zusatzanalysen; Dokument zum 2. Datenschnitt [unveröffentlicht]. 2019.
4. Janssen Research & Development. A phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high dose therapy: study 54767414MMY3008; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
5. Janssen Research & Development. Study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone with lenalidomide and dexamethasone in participants with previously untreated multiple myeloma: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.01.2020 [Zugriff: 11.03.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252172>.
6. Janssen Research & Development. Study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone with lenalidomide and dexamethasone in participants with previously untreated multiple myeloma: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.01.2020 [Zugriff: 11.03.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02252172>.
7. Janssen-Cilag International. A phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high dose therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11.
8. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med 2019; 380(22): 2104-2115.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-66 [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 698). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-66_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
10. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv52-iv61.
11. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wasch R, D'Agostino M et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* 2018; 32(8): 1697-1712.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Multiples Myelom: Leitlinie [online]. 05.2018 [Zugriff: 31.03.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
13. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019; 37(14): 1228-1263.
14. European Medicines Agency. Darzalex: extension of indication variation assessment report (CHMP and PRAC Rapporteurs' joint response assessment report and 2nd Request for Supplementary Information); EMA/CHMP/413496/2019 [unveröffentlicht]. 2019.
15. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.09.2018 [Zugriff: 09.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/402/#dossier>.
16. Xcenda. Analyse von neudiagnostizierten Patienten mit Multiplen Myelom anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Endbericht Version 1.2. 2018.
17. Oncology Information Service. Projekt: Analyse neu diagnostizierter Patienten mit Multiplem Myelom zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGBV; TherapieMonitor Multiples Myelom. 2018.
18. European Medicines Agency. Darzalex: European public assessment report [online]. 17.10.2019 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
19. Janssen. DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2020 [Zugriff: 01.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Celgene. Revlimid Hartkapseln: Fachinformation [online]. 12.2019 [Zugriff: 01.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
23. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. Eur J Haematol 2009; 83(2): 139-148.
24. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_11.pdf?__blob=publicationFile.
25. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Plasmozytoms [online]. [Zugriff: 30.04.2019]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
26. Janssen-Cilag. Berechnung der Zielpopulation. 2020.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-42 [online]. 23.12.2015 [Zugriff: 18.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 351). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib (multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G16-11 [online]. 27.10.2016 [Zugriff: 27.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 452). URL: https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-16 [online]. 25.02.2016 [Zugriff: 25.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 367). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
30. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. N Engl J Med 2013; 369(18): 1762-1765.
31. Ravindran A, Bartley AC, Ashrani AA, Gonsalves WI, Hashmi SK, Kapoor P et al. Prevalence and survival of smoldering multiple myeloma in the US: analysis using a national dataset. J Clin Oncol 2016; 34(15 Suppl): 8035.

32. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer Journal* 2018; 8(6): 59.
33. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 [online]. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/downloads/?dir=atcddd/aenderungsddateien>.
34. Deutsches Register für Stammzelltransplantation. Jahresbericht 2018 [online]. [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <http://www.drst.de/drst/download/jb2018.pdf>.
35. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. [Zugriff: 02.05.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf.
36. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 30.09.2018 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
37. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
38. Janssen. VELCADE 3,5 mg: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 12.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Celgene. Thalidomide Celgene 50mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 27.02.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

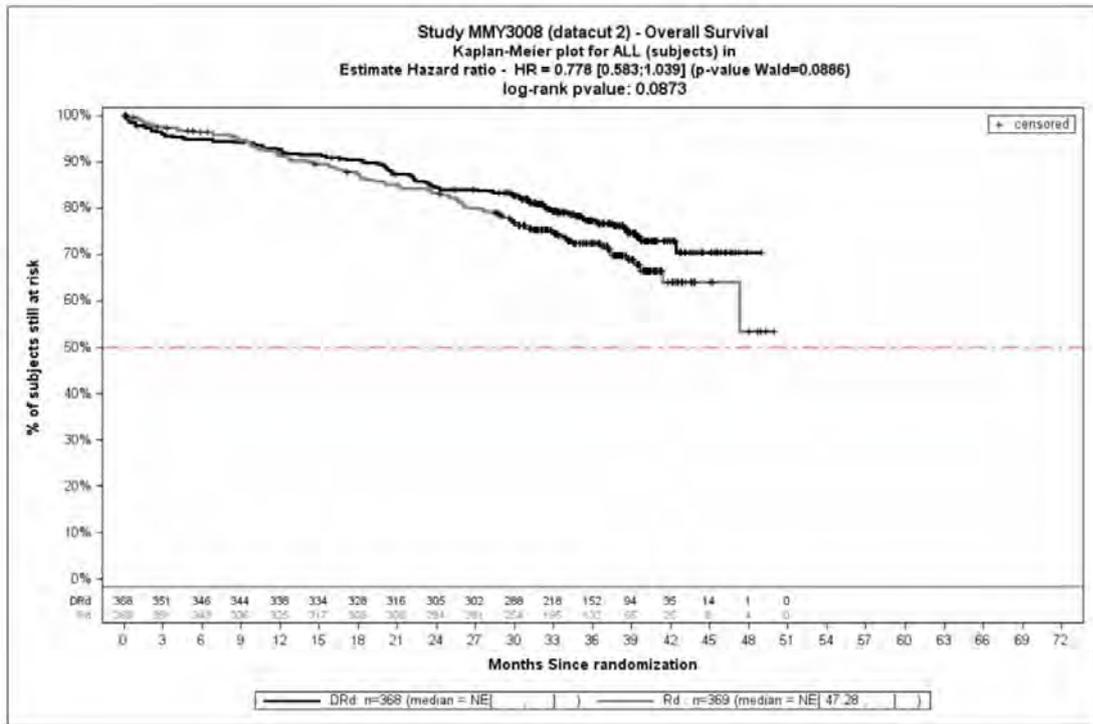


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben

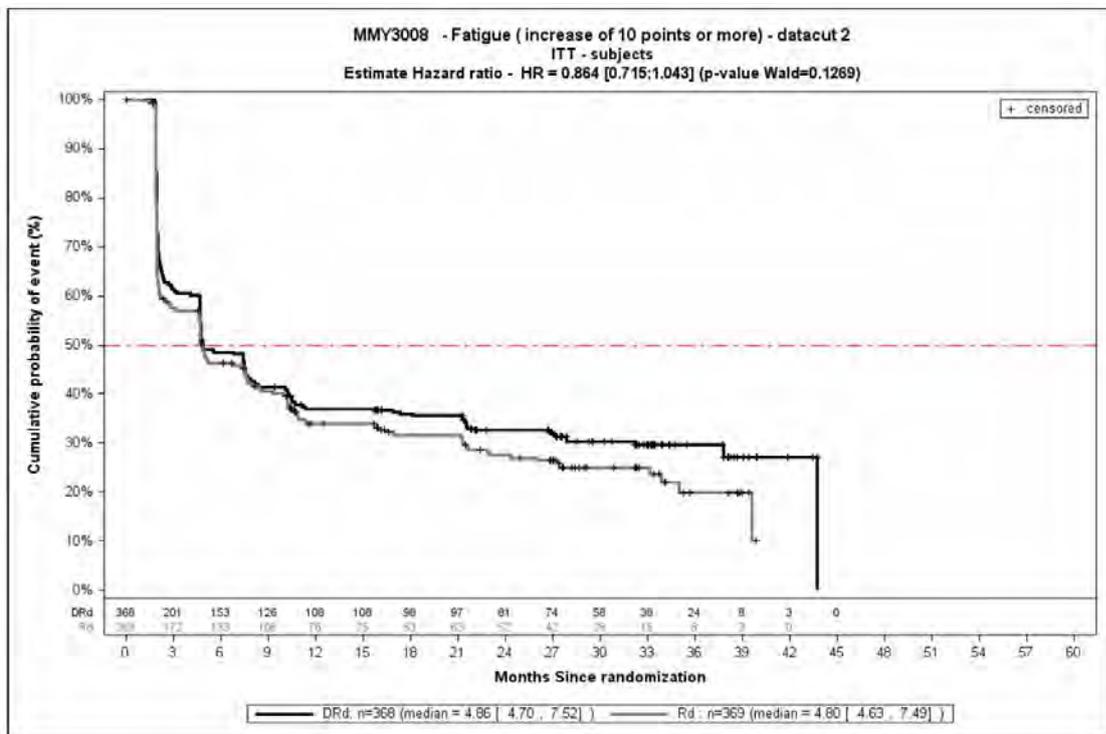


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

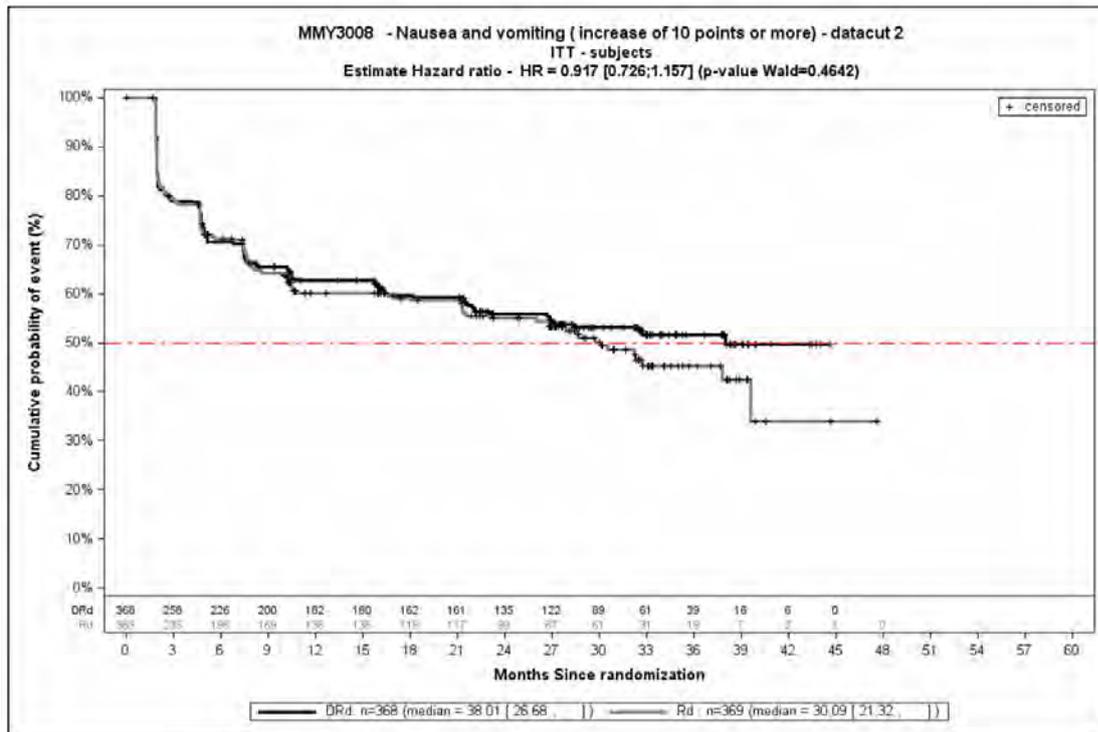


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

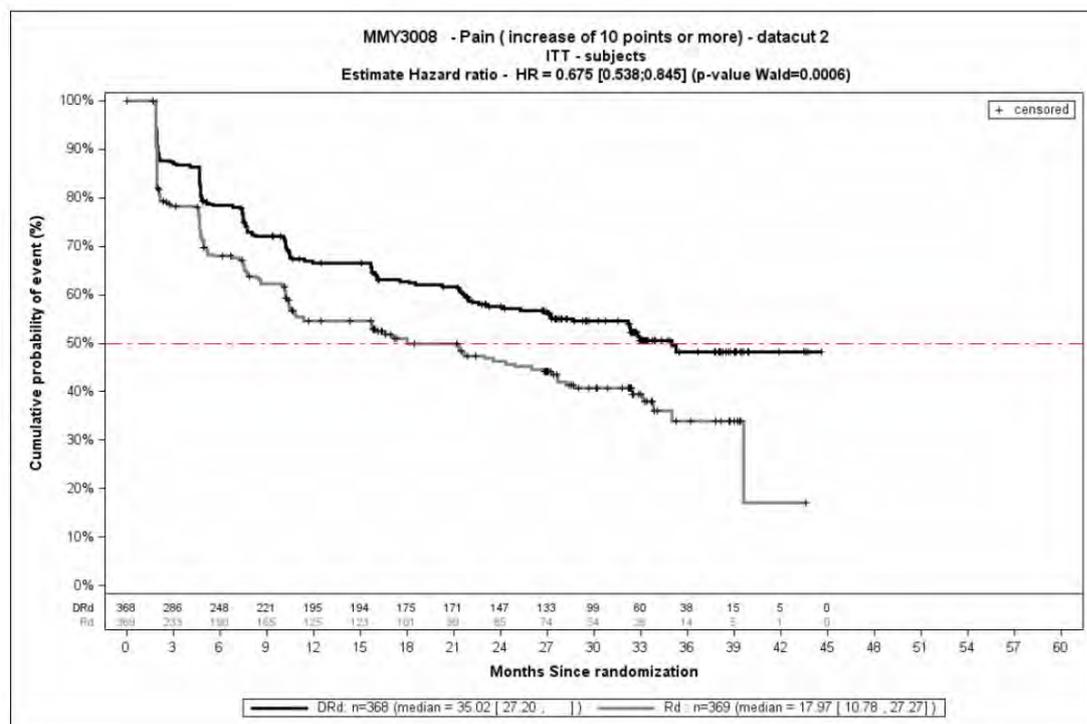


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

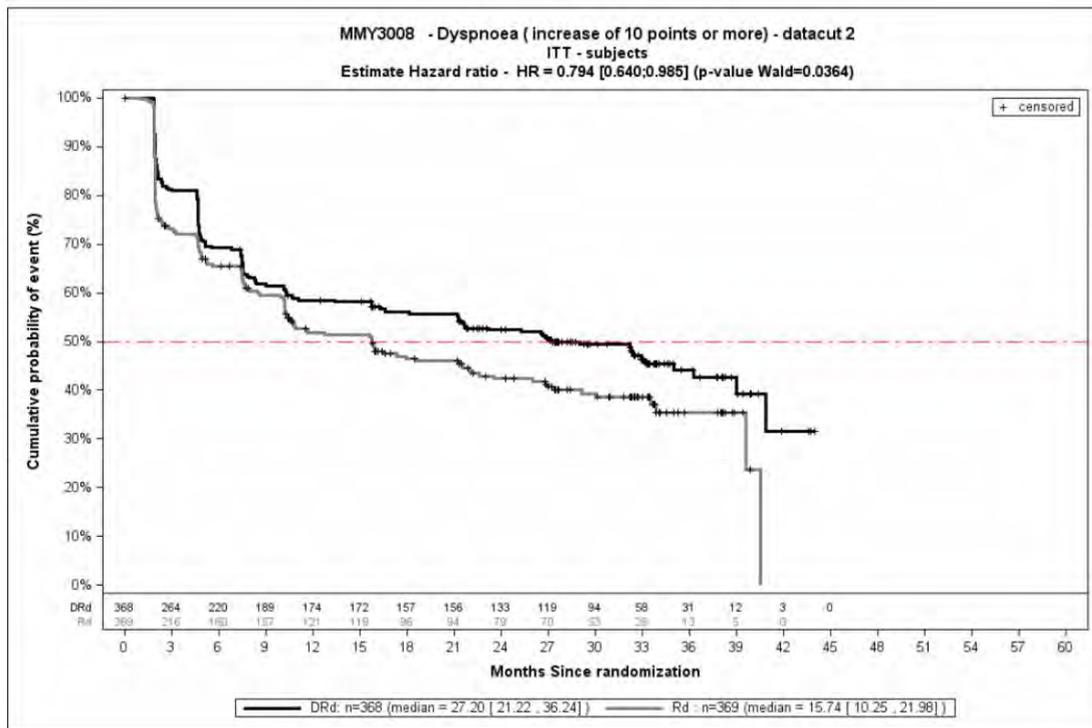


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

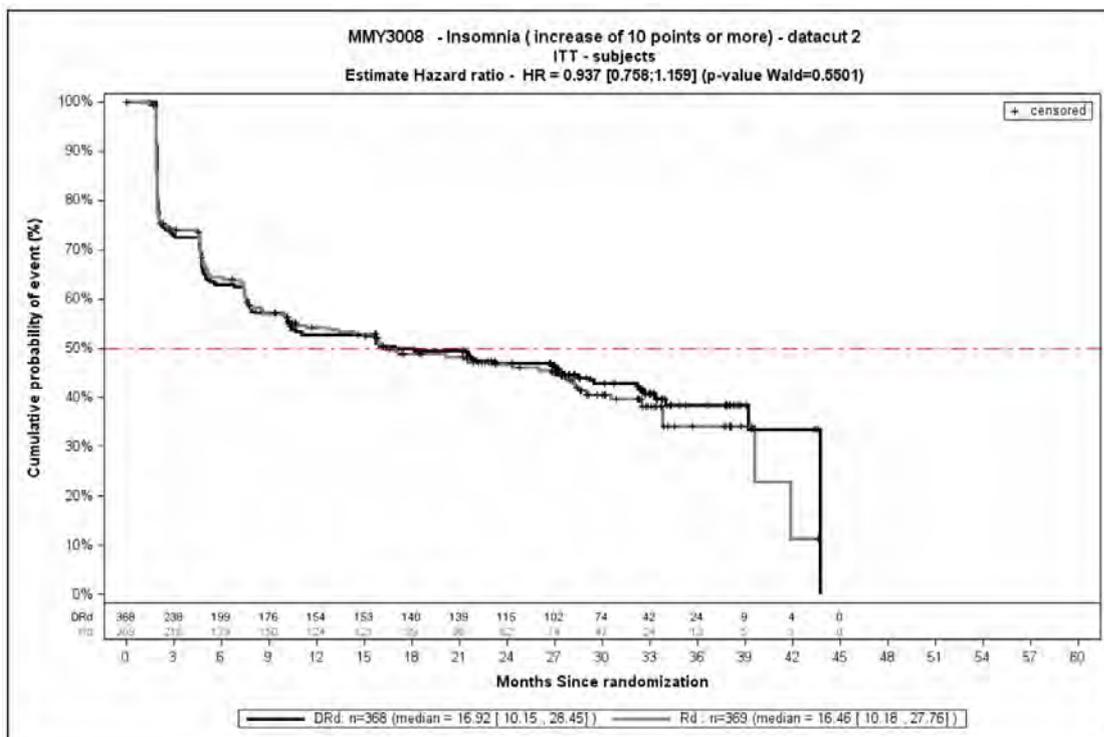


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

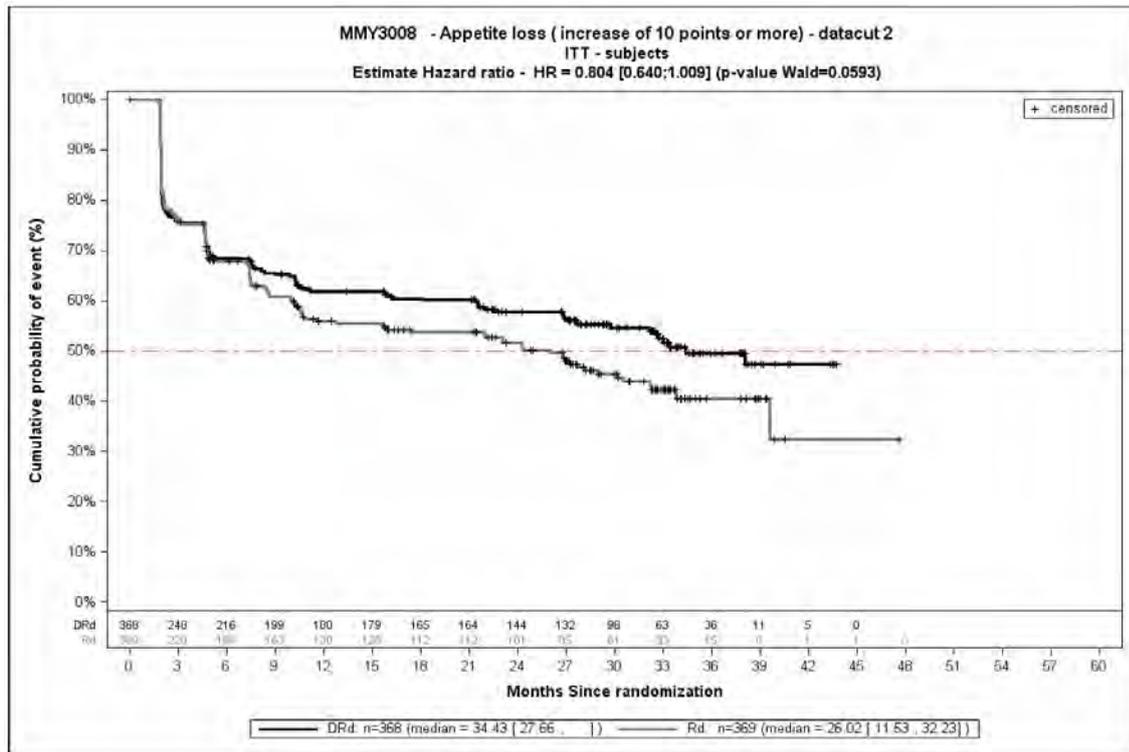


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

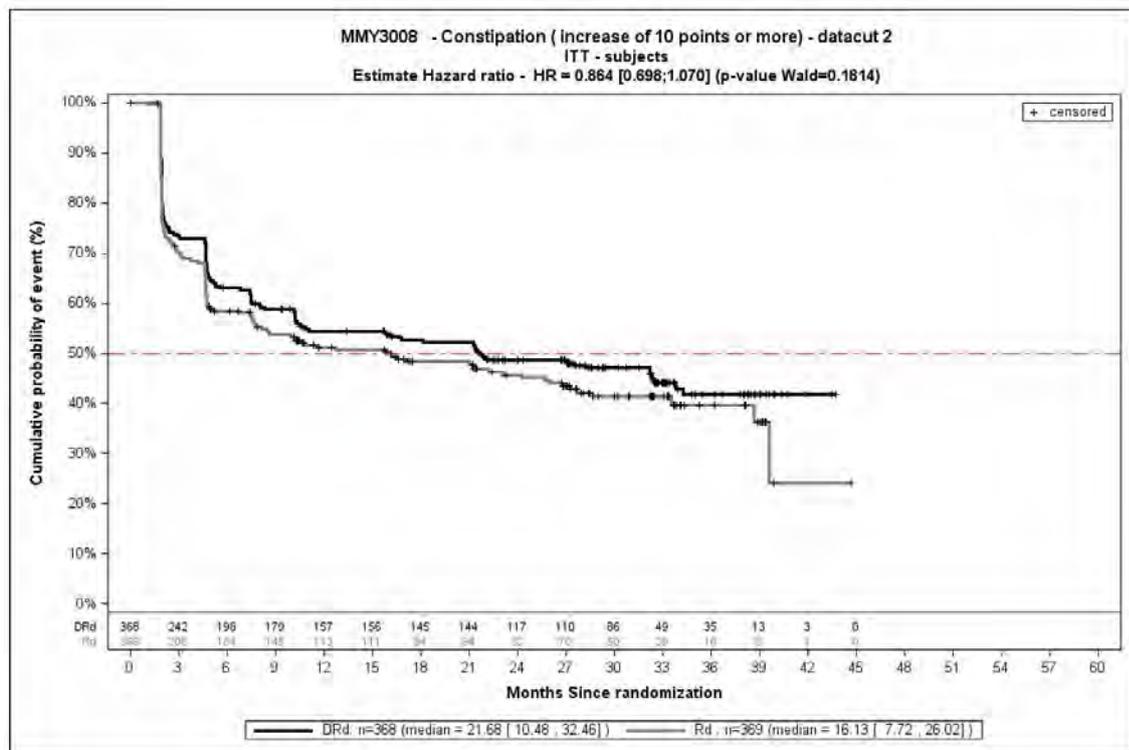


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

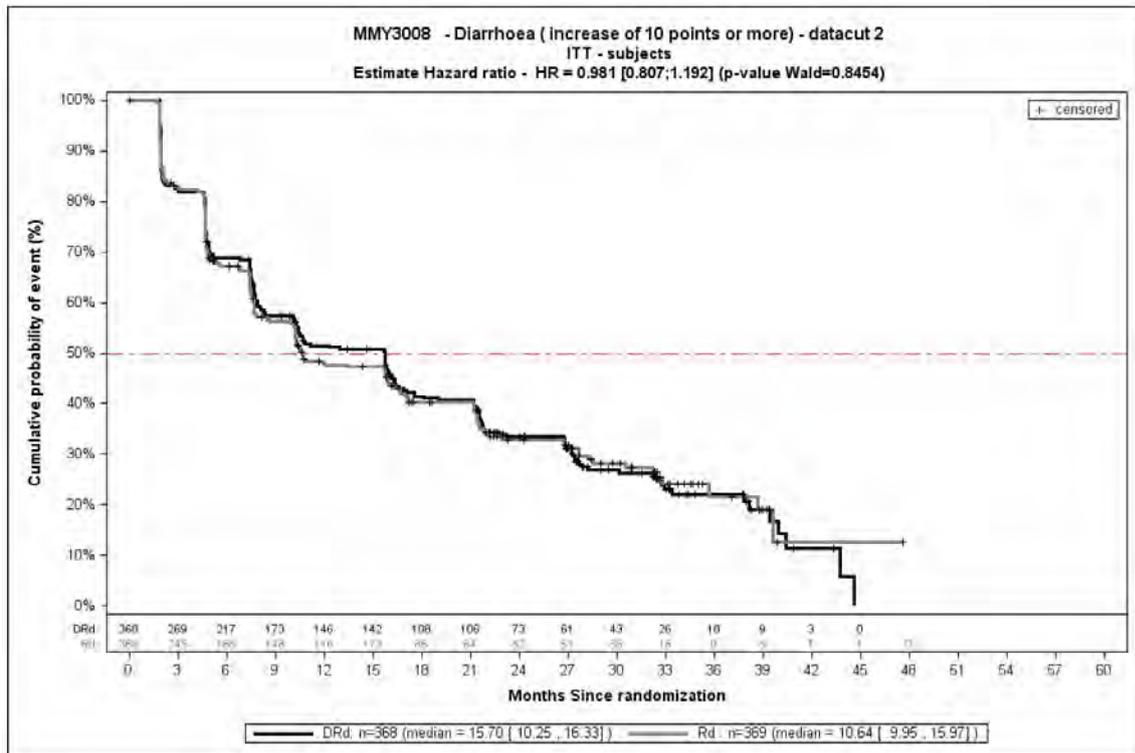


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

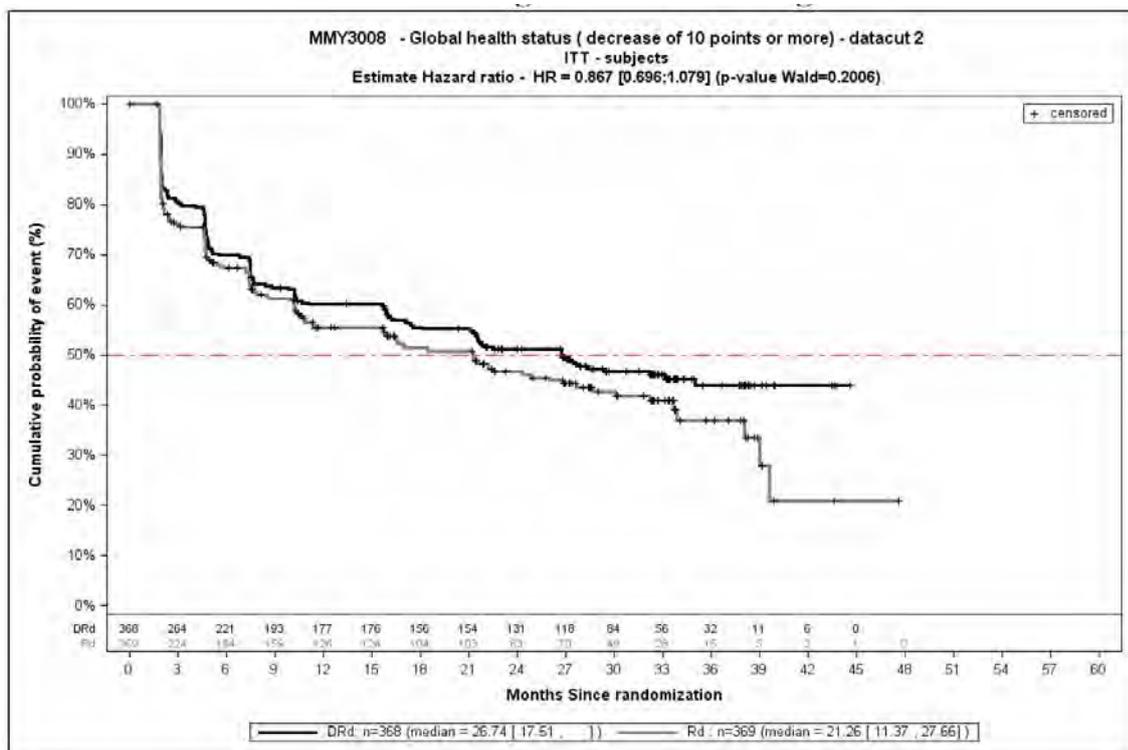


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

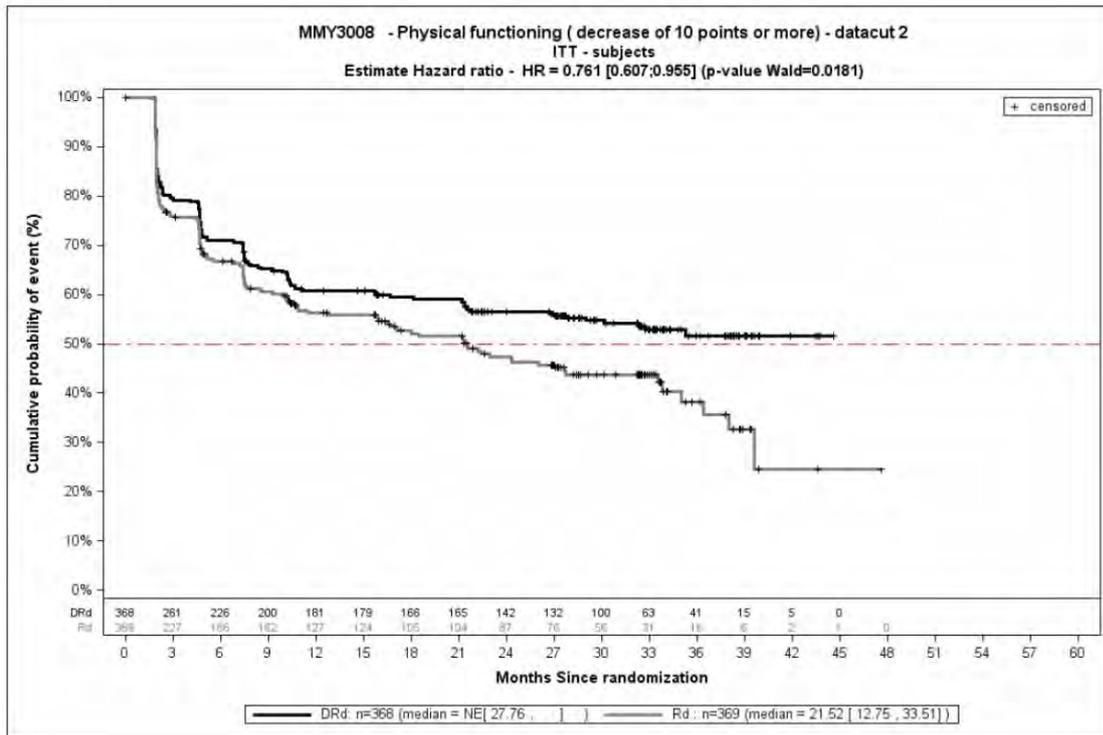


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORT QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

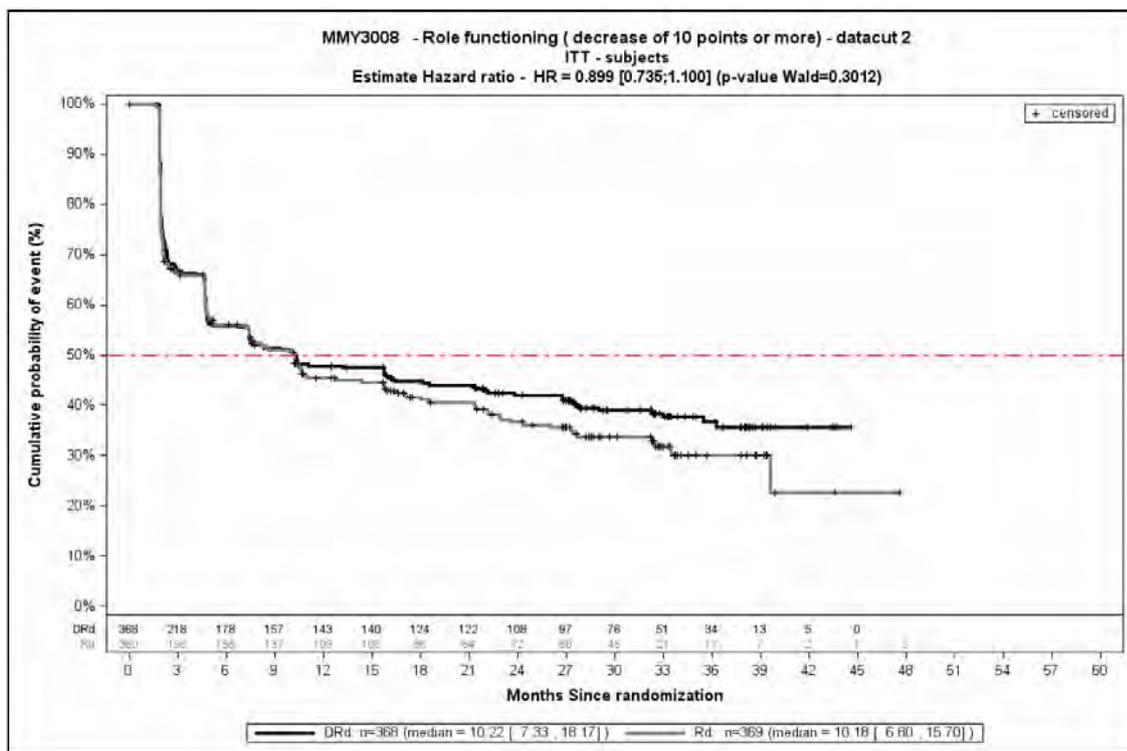


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

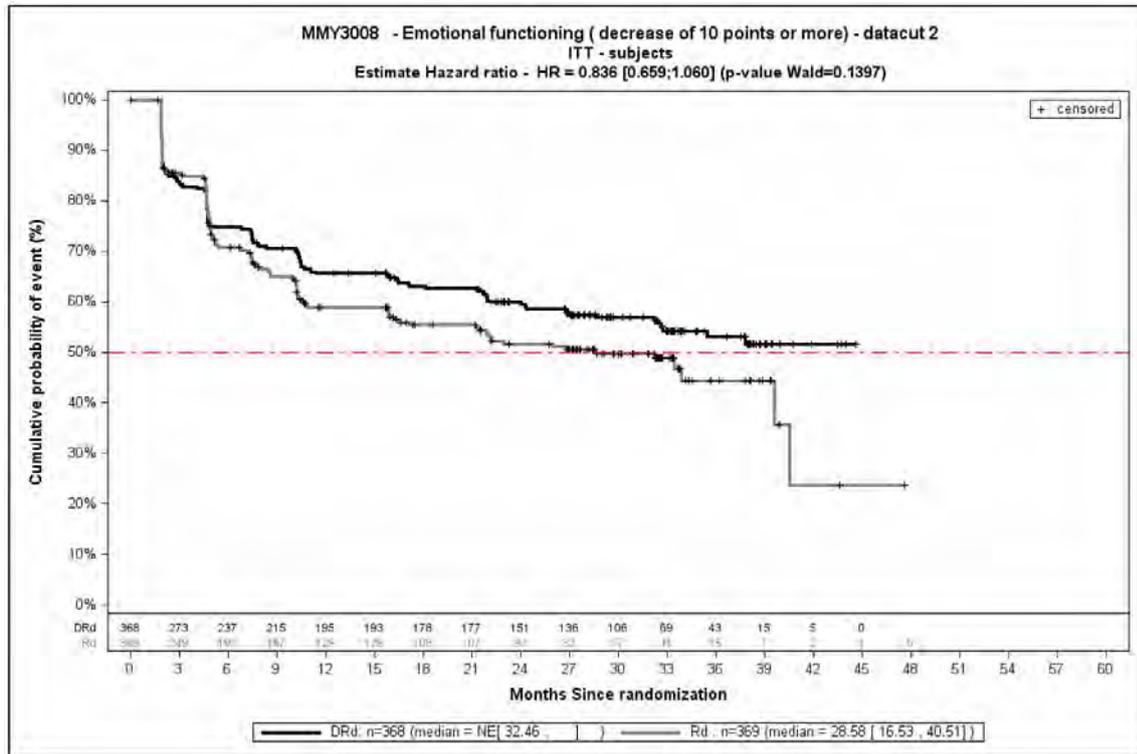


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORT QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

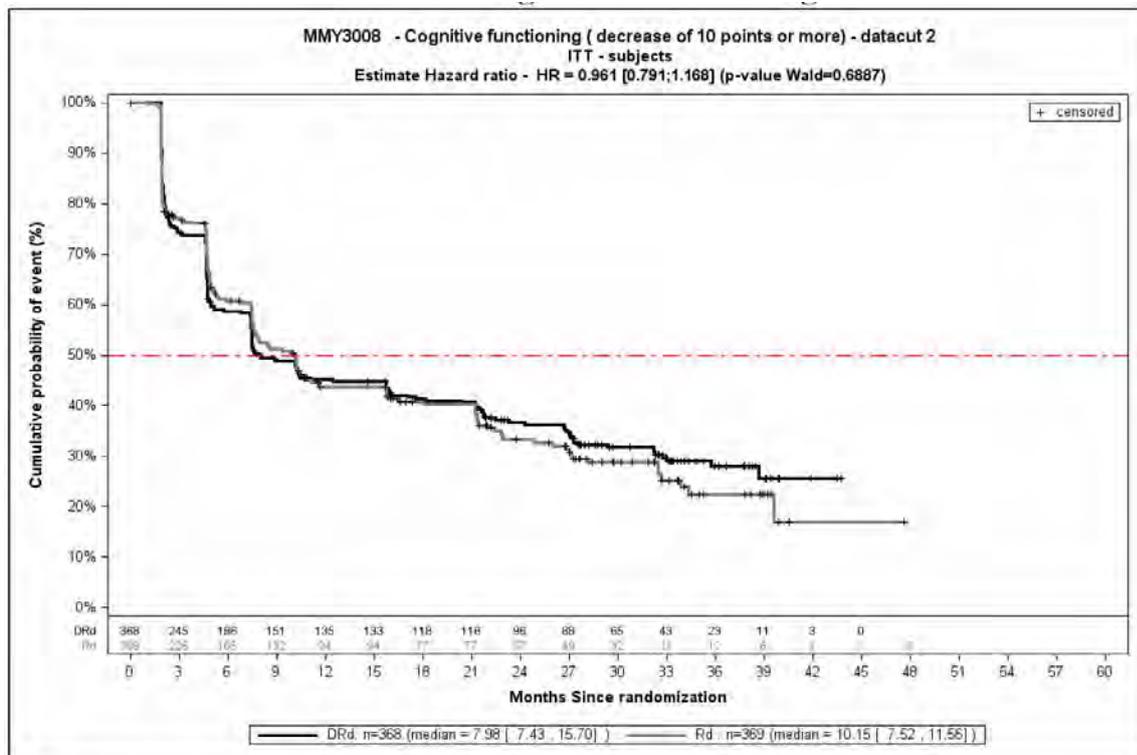


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

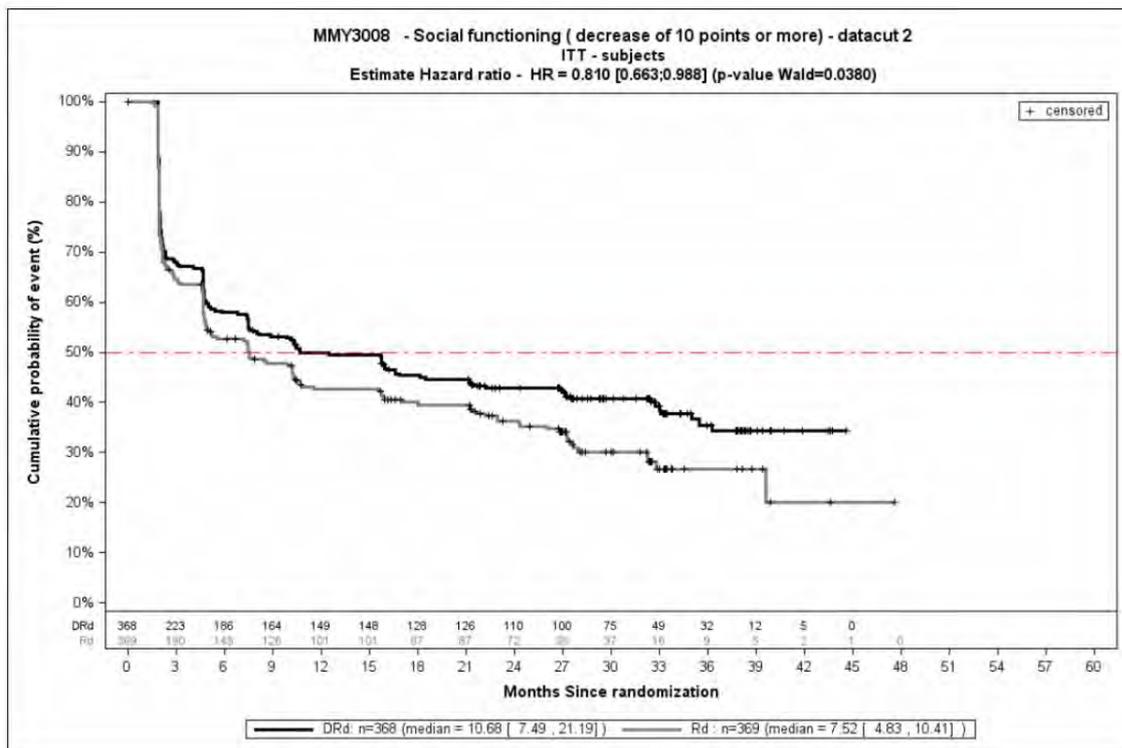


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

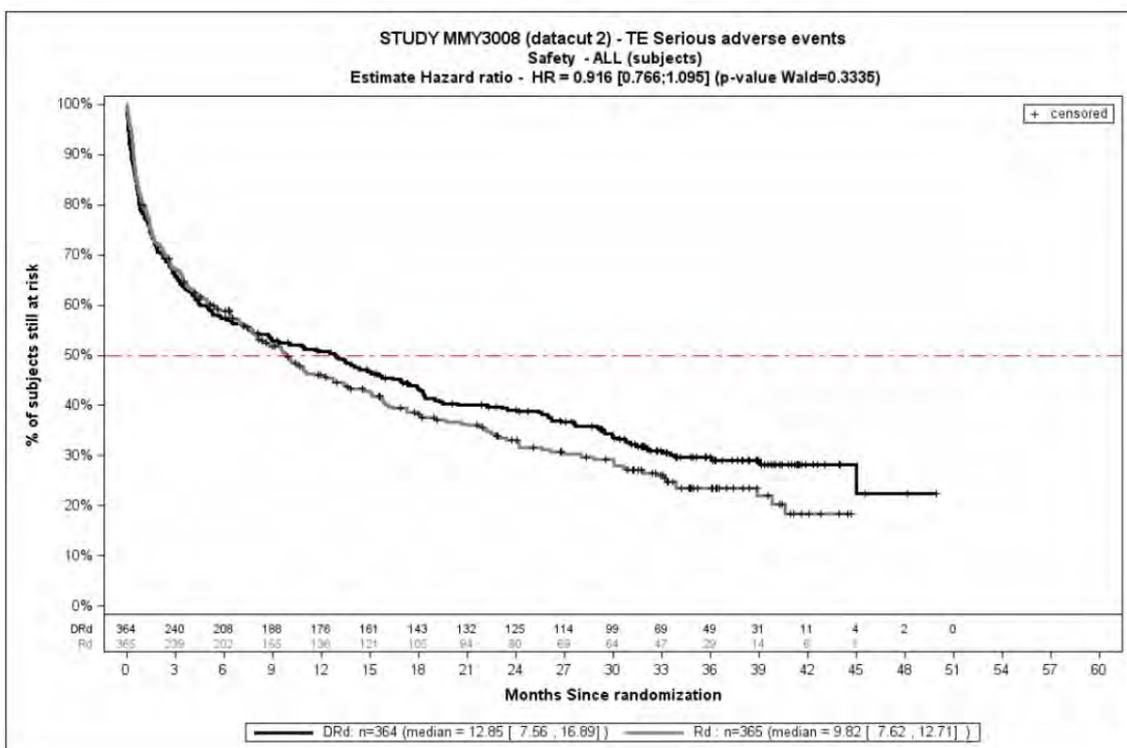


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs

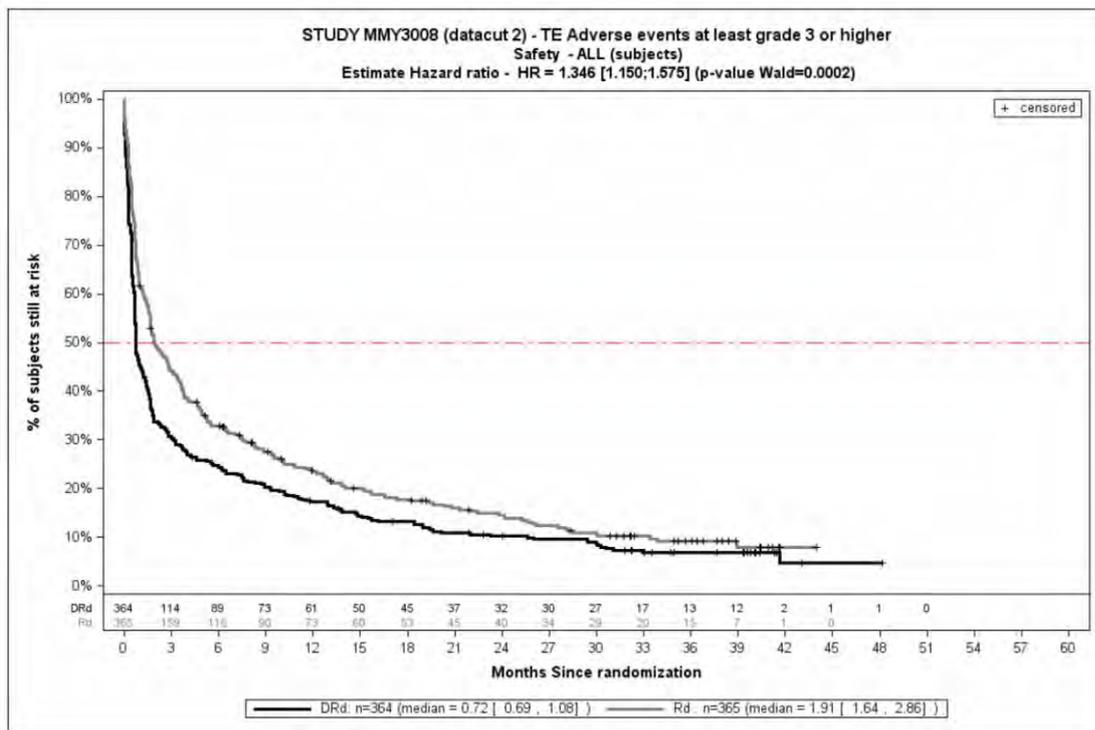


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

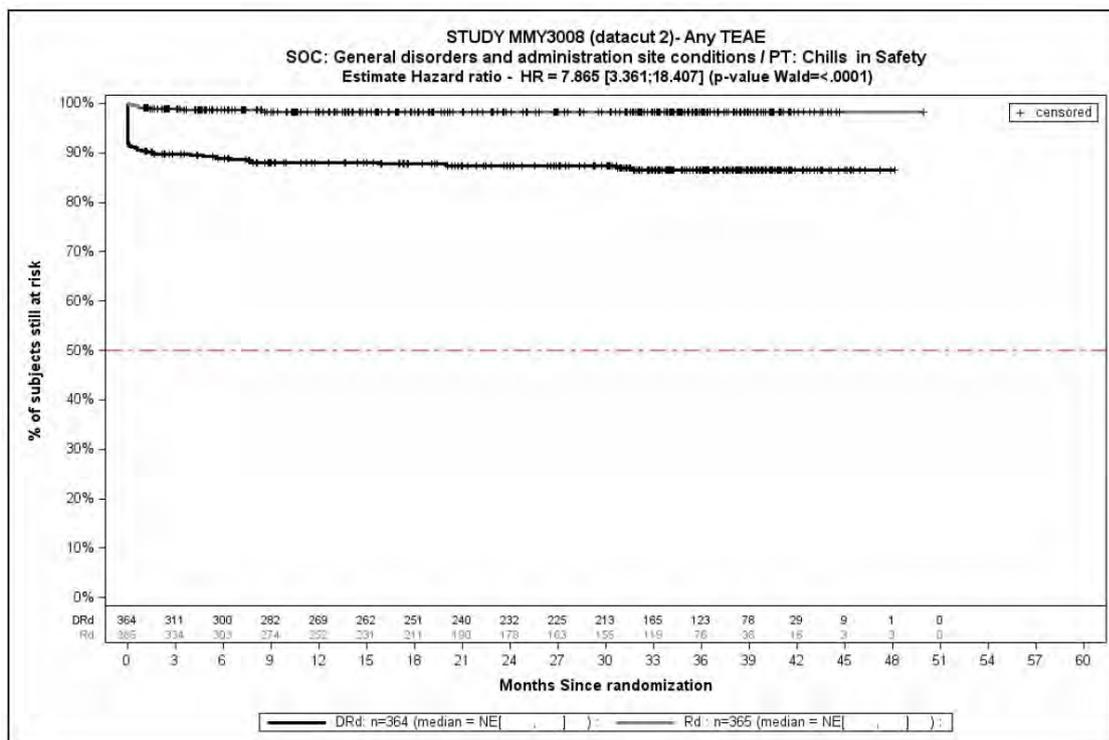


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schüttelfrost (PT, UEs)

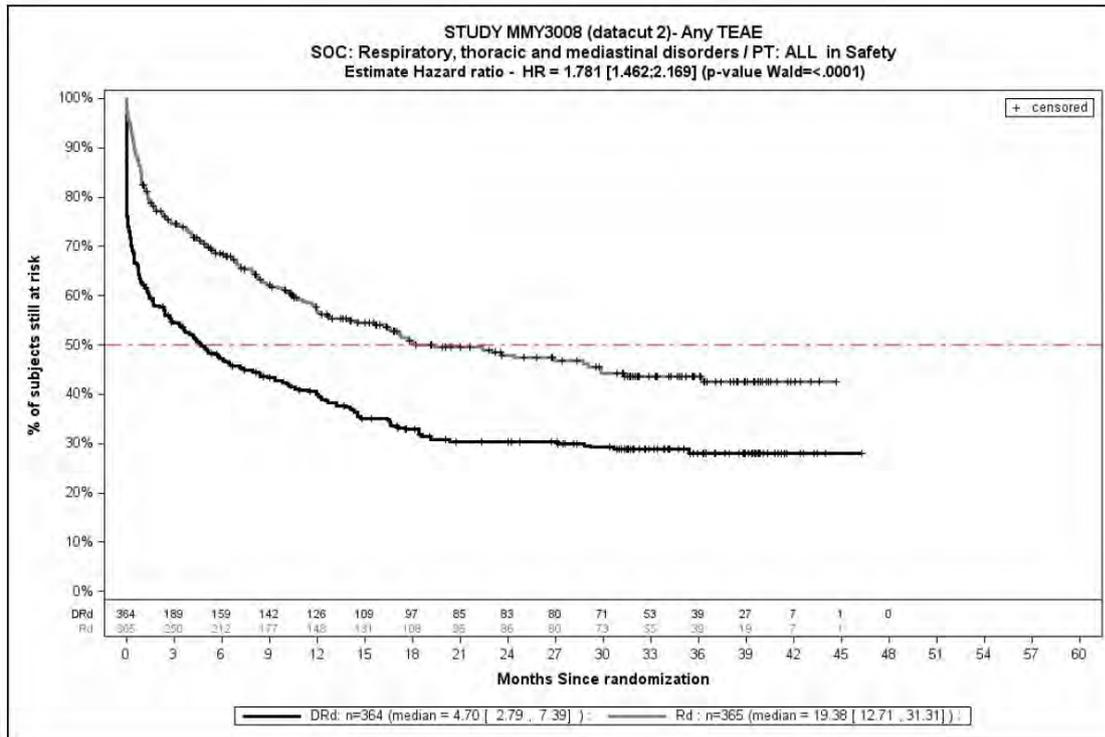


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)

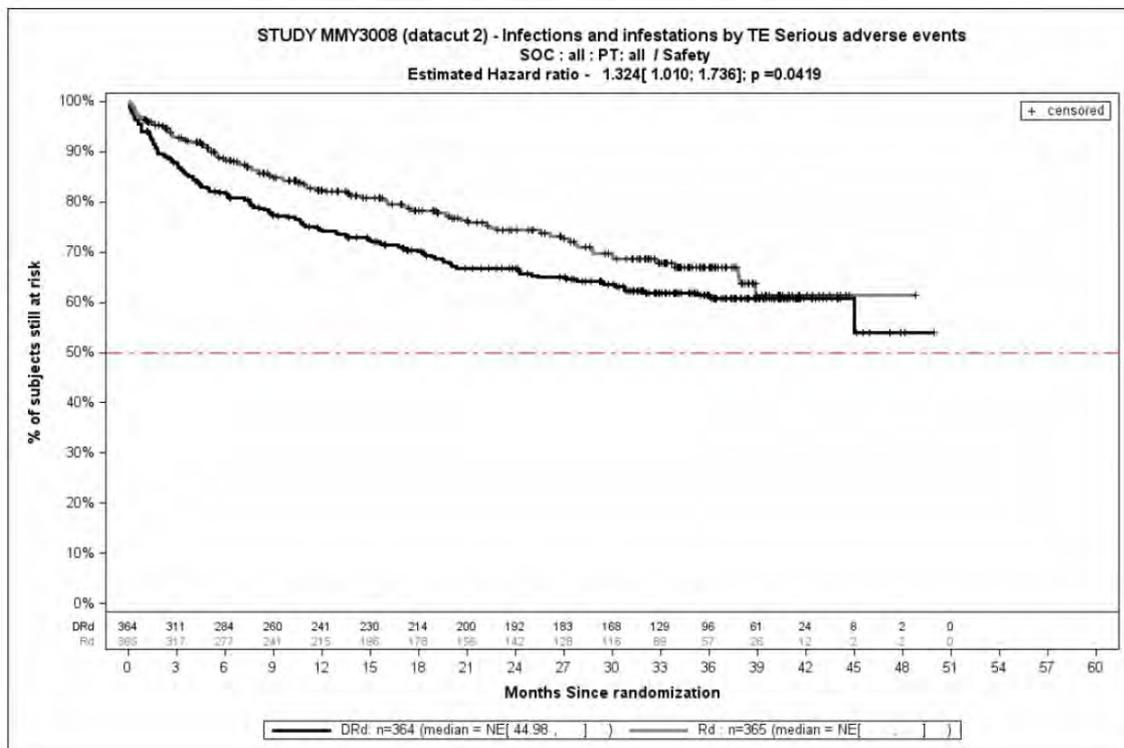


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)

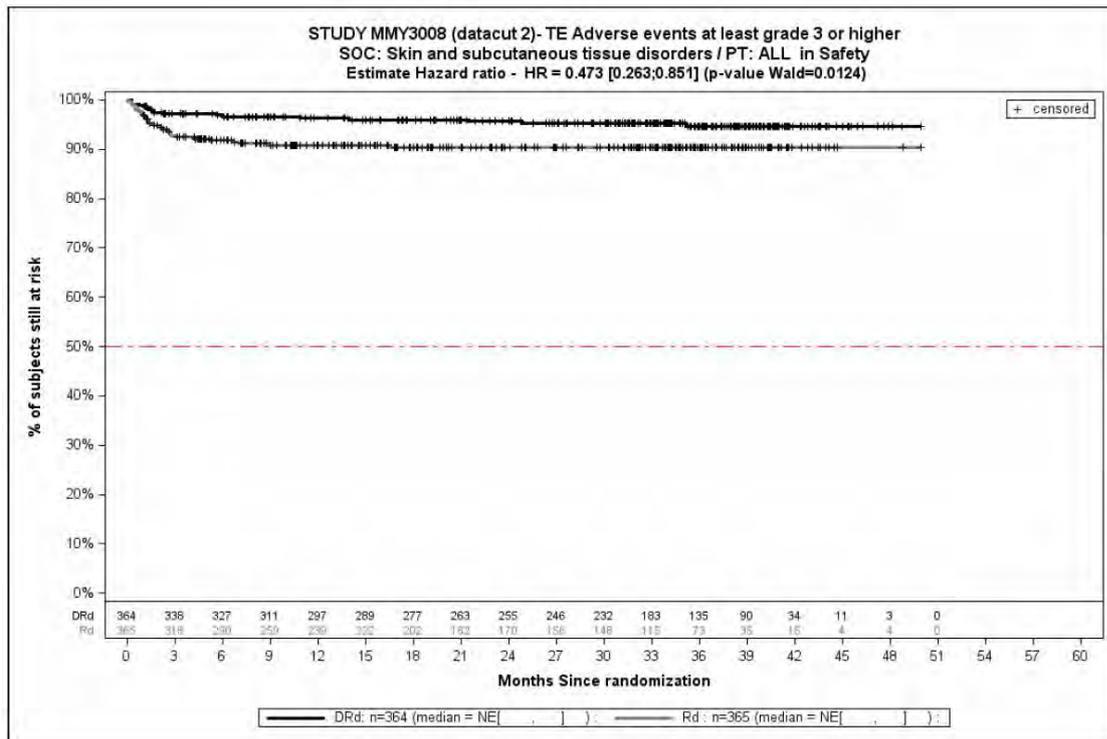


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)

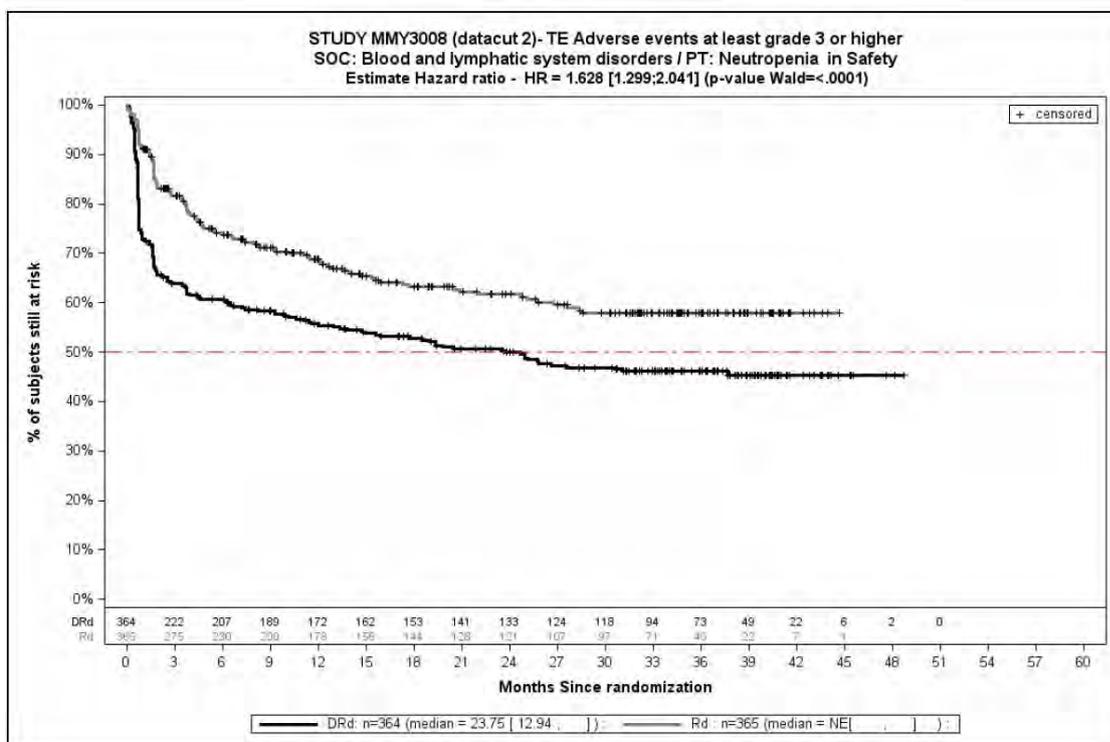


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)

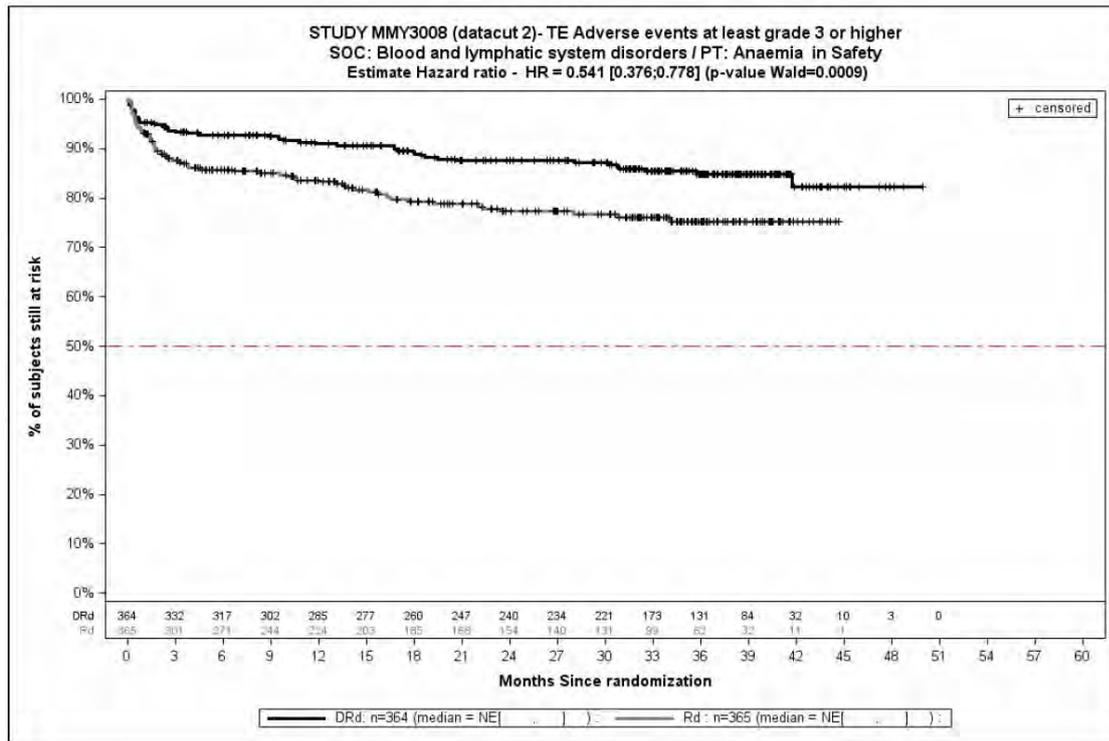


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
MAIA		
Gesamtrate UEs	364 (100,0)	362 (99,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	319 (87,6)	279 (76,4)
Bronchitis	119 (32,7)	82 (22,5)
Infektion der oberen Atemwege	92 (25,3)	53 (14,5)
Pneumonie	88 (24,2)	51 (14,0)
Harnwegsinfektion	71 (19,5)	43 (11,8)
Virale Infektion der oberen Atemwege	62 (17,0)	50 (13,7)
Grippe	40 (11,0)	26 (7,1)
Rhinitis	30 (8,2)	22 (6,0)
Nasopharyngitis	28 (7,7)	14 (3,8)
Gastroenteritis	26 (7,1)	19 (5,2)
Infektionen der unteren Atemwege	23 (6,3)	24 (6,6)
Sinusitis	23 (6,3)	17 (4,7)
Zystitis	19 (5,2)	9 (2,5)
orale Candidose	17 (4,7)	20 (5,5)
Pharyngitis	14 (3,8)	11 (3,0)
Zellulitis	13 (3,6)	14 (3,8)
Konjunktivitis	13 (3,6)	13 (3,6)
Lungeninfektion	13 (3,6)	8 (2,2)
Sepsis	11 (3,0)	11 (3,0)
Zahnabszess	11 (3,0)	10 (2,7)
Divertikulitis	10 (2,7)	5 (1,4)
Zahninfektion	10 (2,7)	8 (2,2)
oralen Herpes	9 (2,5)	11 (3,0)
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	8 (2,2)	11 (3,0)
Herpes zoster	5 (1,4)	15 (4,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	316 (86,8)	274 (75,1)
Ermüdung	152 (41,8)	105 (28,8)
Oedem peripher	142 (39,0)	109 (29,9)
Asthenie	121 (33,2)	95 (26,0)
Fieber	92 (25,3)	65 (17,8)
Schüttelfrost	47 (12,9)	6 (1,6)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	23 (6,3)	19 (5,2)
grippeähnliche Erkrankung	18 (4,9)	16 (4,4)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
	Schmerz	15 (4,1)
Periphere Schwellung	14 (3,8)	22 (6,0)
Brustkorbbeschwerden	12 (3,3)	3 (0,8)
Unwohlsein	12 (3,3)	8 (2,2)
Gangstoerung	10 (2,7)	9 (2,5)
Brustkorbschmerz	9 (2,5)	13 (3,6)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	6 (1,6)	13 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	315 (86,5)	296 (81,1)
Diarrhoe	221 (60,7)	174 (47,7)
Obstipation	151 (41,5)	133 (36,4)
Uebelkeit	121 (33,2)	85 (23,3)
Erbrechen	67 (18,4)	48 (13,2)
Abdominalschmerz	49 (13,5)	38 (10,4)
Schmerzen im Oberbauch	36 (9,9)	29 (7,9)
Dyspepsie	28 (7,7)	31 (8,5)
Stomatitis	22 (6,0)	13 (3,6)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	17 (4,7)	20 (5,5)
Haemorrhoiden	17 (4,7)	11 (3,0)
Zahnschmerzen	16 (4,4)	19 (5,2)
Bauch aufgetrieben	15 (4,1)	12 (3,3)
Leistenbruch	14 (3,8)	6 (1,6)
Mundtrockenheit	13 (3,6)	20 (5,5)
Gastritis	12 (3,3)	10 (2,7)
Dysphagie	6 (1,6)	11 (3,0)
Mundulzeration	6 (1,6)	10 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	290 (79,7)	262 (71,8)
Rueckenschmerzen	134 (36,8)	99 (27,1)
Muskelspasmen	109 (29,9)	81 (22,2)
Arthralgie	85 (23,4)	72 (19,7)
Schmerz in einer Extremität	66 (18,1)	55 (15,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	59 (16,2)	49 (13,4)
Knochenschmerzen	40 (11,0)	36 (9,9)
Muskelschwaeche	36 (9,9)	25 (6,8)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	32 (8,8)
Myalgie	29 (8,0)	25 (6,8)
Nackenschmerzen	24 (6,6)	30 (8,2)
Osteoarthrose	19 (5,2)	19 (5,2)
Kieferschmerzen	15 (4,1)	14 (3,8)
Wirbelsaeulenschmerz	15 (4,1)	21 (5,8)
Arthritis	14 (3,8)	6 (1,6)
Gelenkschwellung	14 (3,8)	9 (2,5)
Osteonekrose des Kiefers	7 (1,9)	11 (3,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	281 (77,2)	241 (66,0)
Neutropenie	214 (58,8)	156 (42,7)
Anaemie	134 (36,8)	143 (39,2)
Thrombozytopenie	74 (20,3)	71 (19,5)
Leukopenie	70 (19,2)	37 (10,1)
Lymphopenie	68 (18,7)	46 (12,6)
Febrile Neutropenie	13 (3,6)	11 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	266 (73,1)	237 (64,9)
periphere sensorische Neuropathie	92 (25,3)	55 (15,1)
Schwindelgefuehl	75 (20,6)	62 (17,0)
Kopfschmerz	72 (19,8)	40 (11,0)
Paraesthesie	60 (16,5)	30 (8,2)
Tremor	58 (15,9)	51 (14,0)
Geschmacksstoerung	40 (11,0)	35 (9,6)
Hypoaesthesie	19 (5,2)	16 (4,4)
Ischialgie	16 (4,4)	15 (4,1)
Synkope	16 (4,4)	11 (3,0)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	15 (4,1)	8 (2,2)
kognitive Stoerung	13 (3,6)	7 (1,9)
Periphere Neuropathie	13 (3,6)	13 (3,6)
Ageusie	10 (2,7)	5 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	248 (68,1)	172 (47,1)
Husten	106 (29,1)	62 (17,0)
Dyspnoe	106 (29,1)	58 (15,9)
Dysphonie	27 (7,4)	19 (5,2)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
	Schmerzen im Oropharynx	27 (7,4)
Rhinorrhoe	26 (7,1)	11 (3,0)
Belastungsdyspnoe	25 (6,9)	22 (6,0)
Husten mit Auswurf	21 (5,8)	8 (2,2)
Lungenembolie	21 (5,8)	20 (5,5)
Epistaxis	19 (5,2)	20 (5,5)
Nasenverstopfung	18 (4,9)	8 (2,2)
allergische Rhinitis	12 (3,3)	8 (2,2)
Rachenreizung	11 (3,0)	2 (0,5)
Giemen	11 (3,0)	1 (0,3)
Bronchospasmus	10 (2,7)	0 (0)
Hypoxie	10 (2,7)	3 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	233 (64,0)	185 (50,7)
Appetit vermindert	86 (23,6)	60 (16,4)
Hypokaliaemie	80 (22,0)	65 (17,8)
Hyperglykaemie	51 (14,0)	28 (7,7)
Hypokalzaemie	51 (14,0)	34 (9,3)
Dehydratation	27 (7,4)	19 (5,2)
Hypomagnesiaemie	21 (5,8)	30 (8,2)
Hypophosphataemie	20 (5,5)	8 (2,2)
Hyponatriaemie	19 (5,2)	15 (4,1)
Gicht	17 (4,7)	16 (4,4)
Hyperkaliaemie	17 (4,7)	12 (3,3)
Hypoalbuminaemie	12 (3,3)	9 (2,5)
Vitamin D-Mangel	12 (3,3)	5 (1,4)
Hyperurikaemie	7 (1,9)	11 (3,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	201 (55,2)	195 (53,4)
Ausschlag	57 (15,7)	46 (12,6)
Pruritus	34 (9,3)	30 (8,2)
trockene Haut	27 (7,4)	15 (4,1)
Erythem	24 (6,6)	20 (5,5)
Ausschlag makulo-papuloes	22 (6,0)	10 (2,7)
Hyperhidrose	19 (5,2)	5 (1,4)
Ausschlag generalisiert	16 (4,4)	26 (7,1)
naechtliche Schweissausbrueche	12 (3,3)	18 (4,9)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
	Hautlaesion	10 (2,7)
Hautulkus	10 (2,7)	7 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen	189 (51,9)	197 (54,0)
Schlaflosigkeit	113 (31,0)	112 (30,7)
Angst	35 (9,6)	35 (9,6)
Depression	31 (8,5)	32 (8,8)
Verwirrtheitszustand	26 (7,1)	21 (5,8)
Agitiertheit	17 (4,7)	10 (2,7)
Reizbarkeit	16 (4,4)	16 (4,4)
Schlafstoerung	9 (2,5)	10 (2,7)
Untersuchungen	174 (47,8)	120 (32,9)
Gewicht erniedrigt	105 (28,8)	65 (17,8)
Kreatinin im Blut erhoehrt	26 (7,1)	18 (4,9)
Gewicht erhoehrt	26 (7,1)	7 (1,9)
Alaninaminotransferase erhoehrt	17 (4,7)	14 (3,8)
alkalische Phosphatase im Blut erhoehrt	16 (4,4)	9 (2,5)
Aspartataminotransferase erhoehrt	13 (3,6)	12 (3,3)
C-reaktives Protein erhoeht	9 (2,5)	14 (3,8)
Gefaeßerkrankungen	174 (47,8)	143 (39,2)
Hypertonie	54 (14,8)	27 (7,4)
Hypotonie	37 (10,2)	34 (9,3)
tiefe Beinvenenthrombose	33 (9,1)	36 (9,9)
Haematom	23 (6,3)	21 (5,8)
Hitzegefuehl	13 (3,6)	10 (2,7)
Hitzewallung	12 (3,3)	14 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	139 (38,2)	102 (27,9)
akute Nierenschädigung	33 (9,1)	28 (7,7)
chronische Nierenerkrankung	29 (8,0)	19 (5,2)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	27 (7,4)	31 (8,5)
Dysurie	16 (4,4)	10 (2,7)
Harnretention	16 (4,4)	10 (2,7)
Haematurie	15 (4,1)	5 (1,4)
Nykturie	10 (2,7)	4 (1,1)
Augenerkrankungen	134 (36,8)	134 (36,7)
Katarakt	72 (19,8)	72 (19,7)
Sehen verschwommen	28 (7,7)	16 (4,4)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
trockenes Auge	12 (3,3)	12 (3,3)
Sehschaerfe vermindert	8 (2,2)	10 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	134 (36,8)	116 (31,8)
Kontusion	31 (8,5)	25 (6,8)
Sturz	17 (4,7)	17 (4,7)
Risswunde	11 (3,0)	13 (3,6)
Rippenfraktur	11 (3,0)	7 (1,9)
Wirbelsaeulen-kompressionsfraktur	11 (3,0)	10 (2,7)
Verletzung der Gliedmaßen	6 (1,6)	12 (3,3)
Herzerkrankungen	106 (29,1)	103 (28,2)
Vorhofflimmern	25 (6,9)	42 (11,5)
Palpitationen	13 (3,6)	9 (2,5)
Herzinsuffizienz	12 (3,3)	14 (3,8)
Bradykardie	9 (2,5)	12 (3,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	57 (15,7)	47 (12,9)
Basalzellkarzinom	18 (4,9)	10 (2,7)
Plattenepithelkarzinom der Haut	14 (3,8)	8 (2,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	51 (14,0)	36 (9,9)
Vertigo	16 (4,4)	15 (4,1)
Tinnitus	12 (3,3)	6 (1,6)
Hypakusis	11 (3,0)	6 (1,6)
Leber und Gallenerkrankungen	36 (9,9)	17 (4,7)
Hyperbilirubinaemie	12 (3,3)	3 (0,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	34 (9,3)	16 (4,4)
Erkrankungen des Immunsystems	30 (8,2)	11 (3,0)
Hypogammaglobulinaemie	16 (4,4)	3 (0,8)
Endokrine Erkrankungen	17 (4,7)	10 (2,7)

a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 20,0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
MAIA		
Gesamtrate SUEs	248 (68,1)	247 (67,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	130 (35,7)	90 (24,7)
Pneumonie	51 (14,0)	32 (8,8)
Grippe	15 (4,1)	8 (2,2)
Bronchitis	14 (3,8)	6 (1,6)
Infektion der unteren Atemwege	10 (2,7)	12 (3,3)
Harnwegsinfektion	10 (2,7)	6 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	43 (11,8)	40 (11,0)
Diarrhoe	11 (3,0)	6 (1,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	43 (11,8)	37 (10,1)
Rueckenschmerzen	12 (3,3)	8 (2,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	40 (11,0)	24 (6,6)
Herzkrankungen	37 (10,2)	43 (11,8)
Vorhofflimmern	8 (2,2)	14 (3,8)
Herzinsuffizienz	5 (1,4)	10 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35 (9,6)	38 (10,4)
Fieber	18 (4,9)	11 (3,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (0,5)	11 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	34 (9,3)	30 (8,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (9,1)	29 (7,9)
Lungenembolie	13 (3,6)	14 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (6,3)	24 (6,6)
Akute Nierenschädigung	12 (3,3)	14 (3,8)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (5,8)	23 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (5,5)	22 (6,0)
Gefäßerkrankungen	19 (5,2)	19 (5,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (4,9)	23 (6,3)
Febrile Neutropenie	10 (2,7)	9 (2,5)
Anaemie	6 (1,6)	12 (3,3)

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,5)	15 (4,1)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 20,0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
MAIA		
Gesamtrate schwere UEs	336 (92,3)	315 (86,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	229 (62,9)	192 (52,6)
Neutropenie	186 (51,1)	129 (35,3)
Lymphopenie	56 (15,4)	39 (10,7)
Anaemie	49 (13,5)	75 (20,5)
Leukopenie	40 (11,0)	21 (5,8)
Thrombozytopenie	29 (8,0)	33 (9,0)
Febrile Neutropenie	13 (3,6)	11 (3,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	132 (36,3)	98 (26,8)
Pneumonie	53 (14,6)	33 (9,0)
Grippe	12 (3,3)	8 (2,2)
Bronchitis	11 (3,0)	5 (1,4)
Sepsis	11 (3,0)	11 (3,0)
Harnwegsinfektion	11 (3,0)	9 (2,5)
Infektion der unteren Atemwege	9 (2,5)	11 (3,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	81 (22,3)	78 (21,4)
Hypokaliaemie	37 (10,2)	35 (9,6)
Hyperglykaemie	27 (7,4)	14 (3,8)
Hypophosphataemie	11 (3,0)	3 (0,8)
Hyponatriaemie	9 (2,5)	11 (3,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	67 (18,4)	55 (15,1)
Ermuedung	31 (8,5)	15 (4,1)
Asthenie	18 (4,9)	15 (4,1)
Fieber	10 (2,7)	9 (2,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (17,9)	56 (15,3)
Diarrhoe	25 (6,9)	19 (5,2)
Gefaeßerkrankungen	53 (14,6)	31 (8,5)
Hypertonie	30 (8,2)	13 (3,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	52 (14,3)	55 (15,1)
Rueckenschmerzen	11 (3,0)	13 (3,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (13,7)	36 (9,9)

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Lungenembolie	21 (5,8)	20 (5,5)
Dyspnoe	12 (3,3)	4 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	49 (13,5)	37 (10,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	42 (11,5)	41 (11,2)
akute Nierenschädigung	17 (4,7)	12 (3,3)
chronische Nierenerkrankung	15 (4,1)	10 (2,7)
Augenerkrankungen	39 (10,7)	41 (11,2)
Katarakt	34 (9,3)	36 (9,9)
Herzkrankungen	38 (10,4)	38 (10,4)
Vorhofflimmern	10 (2,7)	12 (3,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (8,8)	30 (8,2)
Untersuchungen	28 (7,7)	20 (5,5)
Gewicht erniedrigt	10 (2,7)	9 (2,5)
Psychiatrische Erkrankungen	26 (7,1)	29 (7,9)
Schlaflosigkeit	10 (2,7)	12 (3,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (5,2)	15 (4,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (4,7)	33 (9,0)
Ausschlag generalisiert	6 (1,6)	11 (3,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (4,4)	7 (1,9)
a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20,0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
MAIA		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (Abbruch des gesamten Therapieregimes)	30 (8,2)	63 (17,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (1,6)	7 (1,9)
Adenokarzinom des Kolons	1 (0,3)	0 (0)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	1 (0,3)	1 (0,3)
Invasives lobulaeres Mammakarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Mantelzell-Lymphom	1 (0,3)	0 (0)
Non-Hodgkin's lymphoma	1 (0,3)	0 (0)
Prostatakarzinom	1 (0,3)	0 (0)
akute Leukaemie des B-Vorläuferzelltyps	0 (0)	1 (0,3)
Brustkrebs	0 (0)	1 (0,3)
Gastrointestinale Neubildung	0 (0)	1 (0,3)
Intraduktale proliferative Brustläsion	0 (0)	1 (0,3)
neuroendokrines Karzinom der Haut	0 (0)	1 (0,3)
kleinzelliges Lungenkarzinom	0 (0)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,4)	7 (1,9)
Ermüdung	4 (1,1)	0 (0)
Asthenie	1 (0,3)	4 (1,1)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0)	2 (0,5)
Fieber	0 (0)	1 (0,3)
Herzkrankungen	3 (0,8)	4 (1,1)
Herzstillstand	1 (0,3)	0 (0)
Herzinsuffizienz dekompensiert	1 (0,3)	0 (0)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,3)	0 (0)
akutes Koronarsyndrom	0 (0)	1 (0,3)
Vorhofflimmern	0 (0)	1 (0,3)
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,3)
Tachykardie ventrikulär	0 (0)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (0,8)	0 (0)
Rueckenschmerzen	1 (0,3)	0 (0)
Leistenschmerzen	1 (0,3)	0 (0)
Muskelspasmen	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
	Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,8)
Verwirrtheitszustand	1 (0,3)	1 (0,3)
Delirium	1 (0,3)	0 (0)
Psychose	1 (0,3)	0 (0)
Depression	0 (0)	2 (0,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,5)	4 (1,1)
Thrombozytopenie	2 (0,5)	2 (0,5)
Anaemie	0 (0)	1 (0,3)
Neutropenie	0 (0)	1 (0,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2 (0,5)	5 (1,4)
neutropenische Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,3)	1 (0,3)
Abdominalsepsis	0 (0)	1 (0,3)
Erysipel	0 (0)	1 (0,3)
Grippe	0 (0)	1 (0,3)
Sepsis	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	8 (2,2)
apoplektischer Insult	1 (0,3)	1 (0,3)
Entmarkung	1 (0,3)	0 (0)
Hirnfarkt	0 (0)	1 (0,3)
Demenz vom Alzheimertyp	0 (0)	1 (0,3)
intrakranielle Blutung	0 (0)	1 (0,3)
ischaemischer Zerebralinfarkt	0 (0)	1 (0,3)
ischaemischer Schlaganfall	0 (0)	2 (0,5)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,5)	0 (0)
chronische Nierenerkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Nierenversagen	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,3)	3 (0,8)
Aszites	1 (0,3)	0 (0)
Diarrhoe	0 (0)	1 (0,3)
Divertikelperforation	0 (0)	1 (0,3)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,3)	4 (1,1)
Dyspnoe	1 (0,3)	1 (0,3)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Lungenembolie	0 (0)	3 (0,8)
Untersuchungen	0 (0)	1 (0,3)
Gewicht erniedrigt	0 (0)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,3)
Hypokalzaemie	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	13 (3,6)
Dermatose, akute febrile neutrophile	0 (0)	1 (0,3)
Dermatitis exfoliativa	0 (0)	1 (0,3)
Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen	0 (0)	3 (0,8)
Ausschlag generalisiert	0 (0)	3 (0,8)
makuloeser Ausschlag	0 (0)	1 (0,3)
Ausschlag makulo-papuloes	0 (0)	1 (0,3)
Stevens-Johnson-Syndrom	0 (0)	1 (0,3)
toxischer Hautausschlag	0 (0)	1 (0,3)
Urtikaria	0 (0)	1 (0,3)
Gefäßkrankungen	0 (0)	3 (0,8)
tiefe Beinvenenthrombose	0 (0)	3 (0,8)
a. Abbruch des gesamten Therapieregimes		
b. MedDRA-Version 20,0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C – Ergebnisse zur EQ-5D-VAS (ergänzende Darstellung)

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität - weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MAIA (Datenschnitt 10.06.2019)					
Morbidität					
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung^b) – ergänzende Darstellung</i>					
<i>7 Punkte</i>	368	17,4 [10,2; 26,9] 183 (49,7)	369	10,3 [7,5; 17,0] 184 (49,9)	0,83 [0,67; 1,02]; 0,076
<i>10 Punkte</i>	368	22,6 [15,7; 33,0] 173 (47,0)	369	15,7 [9,3; 24,3] 171 (46,3)	0,85 [0,68; 1,05]; 0,126
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium, Region und Alter					
b. Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores um die jeweilige Punktzahl					
EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Anhang D – Ergebnisse zur Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT , direkter Vergleich:
 Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
 (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“^{aa}) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N^b = 305	Lenalidomid + Dexamethason N^b = 307
MAIA		
Alter [Jahre], MW (SD)	75 (5)	76 (5)
< 65 Jahre, n (%)	4 (1,3)	4 (1,3)
65 bis < 70 Jahre, n (%)	11 (3,6)	11 (3,6)
70 bis < 75 Jahre, n (%)	130 (42,6)	131 (42,7)
≥ 75 Jahre, n (%)	160 (52,5)	161 (52,4)
Geschlecht [w / m], %	48 /52	47 /53
Abstammung, n (%)		
weiß	280 (91,8)	282 (91,9)
schwarz, afroamerikanisch	11 (3,6)	13 (4,2)
andere ^c	7 (2,3)	8 (2,6)
unbekannt /nicht berichtet ^d	7 (2,3)	4 (1,3)
ECOG-PS, n (%)		
0	94 (30,8)	97 (31,6)
1	149 (48,9)	151 (49,2)
2	62 (20,3)	59 (19,2)
ISS ^e , n (%)		
I	81 (26,4)	71 (23,3)
II	129 (42,0)	145 (47,5)
III	97 (31,6)	89 (29,2)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	1,3 (1,3)	1,4 (1,5)
Anzahl der lytischen Knochenläsionen, n (%)		
Keine	79 (25,7)	86 (28,2)
1–3	78 (25,4)	77 (25,2)
4–10	70 (22,8)	73 (23,9)
> 10	80 (26,1)	69 (22,6)
Zytogenetisches Risikoprofil, n (%) ^f		
Standard-Risiko	232 (85,9)	225 (85,2)
Hohes Risiko	38 (14,1)	39 (14,8)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT , direkter Vergleich:
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
(Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“^a) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N^b = 305	Lenalidomid + Dexamethason N^b = 307
Charakteristika		
Kategorie		
a. Patientinnen und Patienten, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist (operationalisiert anhand folgender Kriterien: Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder Alter 65–69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre)		
b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
c. eigene Berechnung; beinhaltet asiatisch, Hawaianer und Pazifikinsulaner und andere		
d. eigene Berechnung		
e. ISS basiert auf den Werten des Serum-β2-Mikroglobulins und des Albumins.		
f. Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung; bezogen auf folgende Hochrisiko Marker: del(17p), t(4;14) und t(14;16); Bestimmung nur für 270 bzw. 264 Patienten und Patientinnen im Interventions- bzw. Kontrollarm		
ASZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: Internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 29: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“^{a)}) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MAIA					
Mortalität					
Gesamtüberleben	305	n. e. 80 (26,2)	307	47,3 [47,3; n. b.] 94 (30,6)	0,80 [0,59; 1,08]; 0,149
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^c					
Fatigue	305	4,8 [4,7; 7,5] 186 (61,0)	307	4,9 [4,6; 7,9] 177 (57,7)	0,91 [0,74; 1,12]; 0,383
Übelkeit und Erbrechen	305	38,0 [21,9; n. b.] 123 (40,3)	307	30,1 [21,3; n. b.] 117 (38,1)	0,94 [0,73; 1,22]; 0,652
Schmerzen	305	32,8 [22,2; n. b.] 124 (40,7)	307	21,3 [10,7; 32,5] 131 (42,7)	0,74 [0,58; 0,95]; 0,017
Dyspnoe	305	26,5 [15,7; 35,0] 141 (46,2)	307	15,7 [10,3; 22,6] 145 (47,2)	0,82 [0,65; 1,03]; 0,092
Schlaflosigkeit	305	15,9 [10,1; 28,5] 153 (50,2)	307	16,5 [10,0; 28,2] 140 (45,6)	0,95 [0,75; 1,20]; 0,684
Appetitverlust	305	33,0 [22,6; n. b.] 125 (41,0)	307	26,8 [15,7; 33,8] 126 (41,0)	0,86 [0,67; 1,11]; 0,246
Obstipation	305	21,9 [10,5; 33,8] 142 (46,6)	307	21,2 [8,1; 28,6] 135 (44,0)	0,91 [0,72; 1,15]; 0,426
Diarrhö	305	15,7 [10,4; 17,1] 179 (58,7)	307	10,8 [10,2; 16,7] 164 (53,4)	0,94 [0,76; 1,17]; 0,595
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^c					
globaler Gesundheits- status	305	21,9 [17,1; 35,0] 138 (45,2)	307	21,3 [10,9; 27,7] 137 (44,6)	0,87 [0,69; 1,11]; 0,258
körperliche Funktion	305	35,3 [21,5; n. b.] 124 (40,7)	307	21,3 [12,7; 33,8] 130 (42,3)	0,80 [0,63; 1,03]; 0,084
Rollenfunktion	305	7,5 [4,8; 15,7] 168 (55,1)	307	10,4 [5,2; 17,1] 154 (50,2)	0,98 [0,79; 1,22]; 0,863

Tabelle 29: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“^{a)}) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
emotionale Funktion	305	37,8 [27,0; n. b.] 117 (38,4)	307	28,6 [15,9; 40,5] 117 (38,1)	0,86 [0,66; 1,12]; 0,256
kognitive Funktion	305	7,5 [7,3; 10,4] 186 (61,0)	307	10,2 [7,7; 15,8] 159 (51,8)	1,06 [0,86; 1,31]; 0,593
soziale Funktion	305	10,5 [5,4; 21,3] 159 (52,1)	307	7,5 [4,8; 10,6] 167 (54,4)	0,80 [0,64; 0,99]; 0,041
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	301	0,03 [n. b; n. b.] 301 (100,0)	304	0,2 [0,1; 0,3] 301 (99,0)	–
SUEs	301	9,4 [5,4; 14,4] 216 (71,8)	304	9,8 [7,3; 12,7] 207 (68,1)	1,02 [0,84; 1,24]; 0,825
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	301	0,7 [0,7; 1,0] 284 (94,4)	304	1,9 [1,6; 2,9] 265 (87,2)	1,44 [1,21; 1,71]; < 0,001
Abbruch wegen UEs			keine verwertbaren Daten ^d		
Spezifische UEs			keine verwertbaren Daten ^e		
Schüttelfrost (PT, UEs)		n. e. 38 (12,6)		n. e. 4 (1,3)	9,51 [3,39; 26,66]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	301	4,6 [2,8; 7,3] 207 (68,8)	304	18,2 [12,6; 36,2] 143 (47,0)	1,80 [1,45; 2,24]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	301	n. e. [45,0; n. b.] 106 (35,2)	304	NA [38,9; NA] 78 (25,7)	1,29 [0,96; 1,73]; 0,096

Tabelle 29: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“^{a)}) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	301	n. e. 17 (5,6)	304	n. e. 27 (8,9)	0,59 [0,32; 1,08]; 0,084
Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	301	19,0 [10,6; 30,6] 160 (53,2)	304	n. e. 110 (36,2)	1,69 [1,32; 2,15]; < 0,001
Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	301	n. e. 38 (12,6)	304	n. e. 66 (21,7)	0,51 [0,34; 0,76]; 0,001
<p>a. Patientinnen und Patienten, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist (operationalisiert anhand folgender Kriterien: Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder Alter 65–69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre).</p> <p>b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium, Region und Alter</p> <p>c. Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>d. der pU legt lediglich Auswertung zum Abbruch des gesamten Therapieregimes wegen UEs vor. Diese Auswertungen sind in der vorliegenden Situation, bei der der Interventionsarm 3 Wirkstoffe und der Vergleichsarm 2 Wirkstoffe beinhaltet, nicht sinnvoll interpretierbar (siehe Abschnitt 2.4.3). Auswertungen mit Berechnung des Hazard Ratios zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente wegen UEs fehlen.</p> <p>e. keine verwertbaren Daten, da die Operationalisierung des Endpunkts nicht geeignet ist Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion adäquat abzubilden (siehe Abschnitt 2.4.3)</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status ; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidität - Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“^a)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MAIA (Datenschnitt 10.06.2019)					
Morbidität					
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung^c) – ergänzende Darstellung</i>					
<i>7 Punkte</i>	305	18,2 [7,8; 27,2] 150 (49,2)	307	10,5 [7,4; 21,3] 151 (49,2)	0,86 [0,68; 1,08]; 0,198
<i>10 Punkte</i>	305	22,6 [10,9; 33,5] 141 (46,2)	307	15,9 [10,2; 27,2] 140 (45,6)	0,88 [0,69; 1,11]; 0,287
<p>a. Patientinnen und Patienten, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist (operationalisiert anhand folgender Kriterien: Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder Alter 65–69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre)</p> <p>b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium, Region und Alter</p> <p>c. Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores um die jeweilige Punktzahl; Auswertungen stetiger Daten liegen für die Teilpopulation nicht vor</p> <p>EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensionen visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Klaus-Werner Mahlfeld, Plasmozytom / Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?