

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.02.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	40
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für das Anwendungsgebiet A	30
Tabelle 1-9: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für Anwendungsgebiet B	37
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	45
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	46

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Wirkmechanismen von Daratumumab	7

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity)
ADCP	Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplementabhängige Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D-Rd	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
DTT	Dithiothreitol
D-VMP	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan and Prednison
D-VTd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Thalidomid und Dexamethason
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis B-Virus
HLT	Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HR	Hazard Ratio
IgG	Immunglobulin G
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
n	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population
NA	nicht abschätzbar
NEC	Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
Rd	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
sCR	Stringentes Komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SpUE	Spezifische unerwünschte Ereignisse
TMP	Thalidomid in Kombination mit Melphalan and Prednison
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VCd	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
VMP	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
VTd	Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

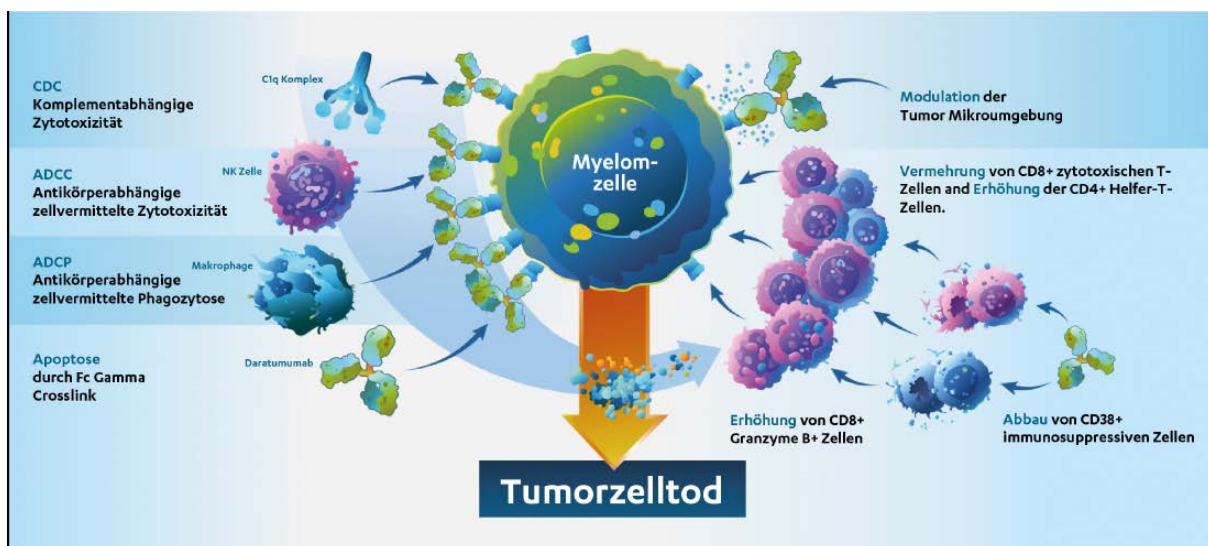
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Daratumumab
Handelsname:	Darzalex®
ATC-Code:	L01XC24

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Daratumumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper des Typs IgG1 κ , welcher spezifisch gegen das transmembrane Oberflächenprotein CD38 gerichtet ist. Entartete Plasmazellen (Myelomzellen) exprimieren in sehr hoher Dichte und einheitlich auf der gesamten Zelloberfläche CD38, unabhängig von stattgefundenen Vortherapien und vom Stadium und dem genetischen Risiko der Erkrankung. Daratumumab löst die direkte Immunwirkung an der Myelomzelle durch die komplementvermittelte Zytotoxizität, die antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose sowie die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität aus. Daratumumab führt so durch Aktivierung des Komplementsystems sowie Stimulierung von Immunzellen, Makrophagen und natürlichen T-Zellen zum Abbau der Myelomzellen. Durch Quervernetzung leitet Daratumumab darüber hinaus die Apoptose ein. Zudem führt Daratumumab auch zu einer Depletion der Untergruppe von hoch immunsupprimierenden CD38⁺-Zellen, was zu einem Anstieg von T-Helferzellen, von zytotoxischen T-Zellen und der T-Zellfunktion führt. Ein Anstieg der T-Zellen und eine Verbesserung der T-Zellfunktion können zu einer verbesserten Abwehr gegenüber bestimmten Infektionen führen und Nachfolgetherapien, die auf T-Zellen angewiesen sind (Immunmodulatoren), können eine bessere Wirksamkeit entfalten. Bei anderen monoklonalen Antikörpern konnte diese Vielfalt an direkten Wirkmechanismen nicht nachgewiesen werden (Abbildung 1-1).



ADCC: Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity);
 ADCP: Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis);
 CDC: Komplementabhängige Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)

Abbildung 1-1: Wirkmechanismen von Daratumumab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daratumumab unterscheidet sich in seinen Wirkmechanismen wesentlich von anderen zugelassenen Substanzklassen. Der Proteasominhibitor Bortezomib unterdrückt die in Myelomzellen erhöhte Proteasomaktivität. Die Immunmodulatoren Lenalidomid und Thalidomid haben einen anti-neoplastischen, anti-angiogenen, Erythropoese-stimulierenden und immunmodulierenden Wirkmechanismus.

Die Spezifität von CD38 als Zielstruktur für Myelomzellen und die selektive Bindung des Antikörpers Daratumumab an dieser Struktur bieten die Grundlage für eine gute Verträglichkeit bei zugleich weitgehender Schonung der gesunden Blutbildung. Das ermöglicht den Einsatz von Daratumumab sowohl bei neu diagnostizierten Patienten als auch bei Patienten im ersten Rezidiv oder bei stark vorbehandelten Patienten nach mehreren Vortherapien mit bestehenden krankheits- oder therapieassoziierten Morbiditäten und Resistenzen gegen andere bereits eingesetzte Wirkmechanismen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>nicht geeignet</u> sind.	Decision date: 19.11.2019 Notification date: 21.11.2019	A
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 <u>geeignet</u> sind.	Decision date: 20.01.2020 Notification date: 22.01.2020	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	31.08.2018
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017
Darzalex® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	20.05.2016

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>nicht geeignet</u> sind.	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) <i>oder</i> • Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP) <i>oder</i> • Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP) <i>oder</i> • Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) <i>oder</i> • Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

B	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 <u>geeignet</u> sind.	<ul style="list-style-type: none"> • eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes • gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, • gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehende aus: Lenalidomid <p>Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) • Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25. Juli 2019 wurden für die beiden Anwendungsgebiete A und B folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

Anwendungsgebiet A

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP)

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zeigt Daten für den Vergleich gegen Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Anwendungsgebiet B

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes,
- gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:
Lenalidomid

Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar:

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)

Die Janssen-Cilag GmbH folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie und vergleicht in der Studie *CASSIOPEIA* Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) gegen Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Anwendungsgebiet A

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Daratumumab werden anhand des 2. Datenschnitts der Zulassungsstudie *MAIA* abgeleitet, in der Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason verglichen wird. Ergänzend wird zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation anhand einer Metaanalyse des 2. Datenschnitts der Studie *MAIA* und des 4. Datenschnitts der Studie *ALCYONE* präsentiert. Eine Metaanalyse ist grundsätzlich angezeigt, wenn die Studien bezüglich Fragestellung, Studiendesign, Patientencharakteristika ausreichend vergleichbar und die Ergebnisse homogen sind. Da in den Studien *MAIA* und *ALCYONE* die gleiche Patientenpopulation eingeschlossen wurde, ein vergleichbares Studiendesign (Daratumumab jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie) mit vergleichbaren Patientencharakteristika vorliegt und die Ergebnisse deutlich homogen sind, liefert die Metaanalyse zusätzliche Evidenz zu der zur Bewertung anstehenden Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason. Aufgrund dessen wird für alle Endpunkte, in denen das Ausmaß der Effekte in den Studien *MAIA* und *ALCYONE* vergleichbar und homogen ist, die Metaanalyse dargestellt. In den Endpunkten, in denen Heterogenität vorliegt, werden ausschließlich die Daten der Studie *MAIA* präsentiert.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie *MAIA* zeigt sich ein Trend für ein verlängertes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm mit Daratumumab (HR = 0,78; 95 %-KI: [0,58; 1,04]; p = 0,0886). Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 36,44 Monaten wird das mediane *Gesamtüberleben* zwar in keinem der Behandlungsarme erreicht, jedoch liegen Daten zum 25 % Quantil vor, die im Behandlungsarm mit Daratumumab 38,64 Monate und im Kontrollarm 32,85 Monate betragen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der *Metaanalyse* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch eine Reduktion des Sterberisikos um 31 % (HR = 0,69; 95 %-KI: [0,56; 0,84]; (p < 0,001).

Morbidität***EQ-5D VAS***

In der Studie *MAIA* zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der *EQ-5D VAS* in der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung um eine MCID ≥ 7 bzw. 10 zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigt sich in der Studie *MAIA* für die *Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte* ein numerischer Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

In der *Metaanalyse* zeigen sich in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7* (HR = 0,81; 95 %-KI: [0,69; 0,96]; p = 0,012) *bzw. 10 Punkte* (HR = 0,82; 95 %-KI: [0,69; 0,97], p = 0,019) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos der Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte um 19 % bzw. 18 %.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

In der Studie *MAIA* zeigt sich in der *EORTC QLQ-C30* Symptomskala *Schmerz* ein statistisch signifikanter Unterschied in der *Zeit bis zur Verschlechterung um eine MCID ≥ 10* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,68; 95 %-KI: [0,54; 0,84]; p = 0,0006). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 35,02 Monate im Behandlungsarm und 17,97 Monate im Kontrollarm. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 17 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 32 %.

In der Studie *MAIA* zeigt sich in der *EORTC QLQ-C30* Symptomskala *Dyspnoe* ein statistisch signifikanter Unterschied in der *Zeit bis zur Verschlechterung um eine MCID ≥ 10* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,79; 95 %-KI: [0,64; 0,98]; p = 0,0364). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 27,20 Monate im Behandlungsarm und 15,74 Monate im Kontrollarm. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 11,5 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 21 %.

In der *Metaanalyse* zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz um eine MCID ≥ 10* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,73; 95 %-KI: [0,62; 0,86] (p < 0,001). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 27 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weiterhin zeigt sich in der *Metaanalyse* in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Fatigue um eine MCID ≥ 10* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,82; 95 %-KI: [0,70; 0,95]; p = 0,007). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 18 %.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

In der Studie *MAIA* zeigt sich für die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,45; 95 %-KI: [0,35; 0,59]; p < 0,0001). Der Median wird in diesem Endpunkt im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 39,62 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 55 %.

In der *Metaanalyse* zeigt sich für die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,43; 95 %-KI: [0,36; 0,51]; p < 0,001). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 57 %.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Studie *MAIA* zeigt sich für PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,56; 95 %-KI: [0,44; 0,71]; p < 0,0001). Das mediane PFS wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 33,84 Monate im Kontrollarm. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 44 %.

In der *Metaanalyse* zeigt sich für PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,47; 95 %-KI: [0,41; 0,55]; p < 0,001). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 53 %.

MRD-Negativitätsrate

In der Studie *MAIA* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Rate der *MRD-Negativität* gemessen bei einem Schwellenwert von 1 Tumorzelle in 10^{-5} Zellen (RR = 3,12; 95 %-KI: [2,18; 4,46]; p < 0,0001). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab, da ca. dreimal so häufig eine MRD-Negativität erreicht wird.

In der *Metaanalyse* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Rate der *MRD-Negativität* gemessen bei einem Schwellenwert von 1 Tumorzelle in 10^{-5} Zellen (RR = 3,44; 95 %-KI: [2,62; 4,51]; p < 0,001). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab, da ca. dreimal so häufig eine MRD-Negativität erreicht wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

In der Studie *MAIA* zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,76; 95 %-KI: [0,61; 0,95]; p = 0,0181). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Physische Funktion* wird in dem Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt in dem Kontrollarm 21,52 Monate. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos eine Verschlechterung der *Physischen Funktion* zu erleiden, um 24 %.

Weiterhin zeigt sich in der Studie *MAIA* in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Sozialen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,81; 95 %-KI: [0,66; 0,99]; p = 0,0380). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala *Soziale Funktion* beträgt in dem Behandlungsarm mit Daratumumab 10,68 Monate und in dem Kontrollarm 7,52 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 3 Monate und die Reduktion des Risikos eine Verschlechterung der *Sozialen Funktion* zu erleiden, um 19 %.

In der *Metaanalyse* zeigt sich in dem Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustandes* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,84; 95 %-KI: [0,71; 0,99]; p = 0,040). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des *Allgemeinen Gesundheitszustandes* zu erleiden, um 16 %.

In der *Metaanalyse* zeigt sich in dem Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,77; 95 %-KI: [0,65; 0,92]; p = 0,003). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung der *Physischen Funktion* zu erleiden, um 23 %.

In der *Metaanalyse* zeigt sich in dem Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung der Sozialen Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,85; 95 %-KI: [0,72; 0,99]; p = 0,035). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung der *Sozialen Funktion* zu erleiden, um 15 %.

Verträglichkeit

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* ergibt sich in der Studie *MAIA* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab, der ergänzend dargestellt wird (HR = 1,57; 95 %-KI: [1,34; 1,83]; p < 0,0001).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ergibt sich in der Studie MAIA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,92; 95 %-KI: [0,77; 1,09]; p = 0,3335).

Für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ergibt sich in der *Metaanalyse* kein statistisch signifikanter Unterschied. (HR = 1,00; 95 %-KI: [0,87; 1,16]; p = 0,976).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für *Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 1,35; 95 %-KI: [1,15; 1,57]; p = 0,0002). Insgesamt zeigt sich ein Nachteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Zunahme des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 35 %.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, ergibt sich in der Studie MAIA ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,41; 95 %-KI: [0,26; 0,63]; p < 0,0001). Insgesamt zeigt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch Reduktion des Risikos, ein solches Ereignis zu erleiden, um 59 %.

In *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* ergibt sich in der *Metaanalyse* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,43; 95 %-KI: [0,30; 0,62]; p < 0,001). Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abzubrechen, um 57 %.

Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

In einer Betrachtung weiterer unerwünschter Ereignisse werden zum einen die relevanten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse der Studie MAIA erläutert: die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* inklusive dem PT *Pneumonie*, den *Infusionsreaktionen* sowie den PT-Aggregationen *Zytopenie*, *Neutropenie*, *Anämie*, und *Infektionen durch opportunistische Erreger*. Zum anderen werden in der Studie MAIA auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz aus den statistisch signifikanten SOC und PT folgende spezifische unerwünschten Ereignisse post-hoc identifiziert und diskutiert: die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* inklusive den PT *Husten und Dyspnoe*, die SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, sowie die PT *Hypertonie*, *Ermüdung* und *Leukopenie*, welche mit der PT-Aggregation *Zytopenie* diskutiert wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine sinnvolle *Metaanalyse* ist aufgrund der unterschiedlichen präspezifizierten *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* in der Studie *MAIA* und in der Studie *ALCYONE* nicht möglich. Metaanalysen werden dargestellt, soweit entsprechende SOC- oder PT-Auswertungen vorliegen. Dies ist der Fall für die *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* inklusive des PT *Pneumonie*, die *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* inklusive der PT *Husten* und *Dyspnoe* und für den PT *Hypertonie*.

In der Studie *MAIA* tritt in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* auf (HR = 1,32; 95 %-KI: [1,01; 1,74]; p = 0,0419). In dem PT *Pneumonie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf (HR = 1,53; 95 %-KI: [1,08; 2,16]; p = 0,0166).

In der *Metaanalyse* treten in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR = 1,26; 95 %-KI: [1,11; 1,43]; p = 0,0003) *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR = 1,30; 95 %-KI: [1,05; 1,60]; p = 0,016) und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (HR = 1,48; 95 %-KI: [1,19; 1,85]; p = 0,001) auf. In der *Metaanalyse* treten in dem PT *Pneumonie* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR = 1,82; 95 %-KI: [1,36; 2,45]; p < 0,0001) *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR = 1,76; 95 %-KI: [1,23; 2,52]; p = 0,002) und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (HR = 1,72; 95 %-KI: [1,18; 2,50]; p = 0,005) auf.

In der Studie *MAIA* treten *Infusionsreaktionen* nur im Behandlungsarm mit Daratumumab auf, da nur in diesem Arm Infusionen verabreicht werden: *Jegliche unerwünschten Ereignisse*: D-Rd: n/N: 152/364 (41,8 %); *Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse*: n/N: 5/364 (1,4 %); *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*: n/N: 11/364 (3,0 %). Es treten keine *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, auf.

In der Studie *MAIA* treten in der PT-Aggregation *Zytopenie* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR = 1,41; 95 %-KI: [1,18; 1,68]; p = 0,0001) und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR = 1,36; 95 %-KI: [1,12; 1,65]; p = 0,0020) auf.

In der Studie *MAIA* treten in dem PT *Leukopenie* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR = 1,95; 95 %-KI: [1,31; 2,91]; p = 0,0010) und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR = 1,87; 95 %-KI: [1,10; 3,18]; p = 0,0204) auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie *MAIA* treten in der PT-Aggregation *Neutropenie* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR = 1,59; 95 %-KI: [1,29; 1,95]; $p < 0,0001$) und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR = 1,62; 95 %-KI: [1,29; 2,03]; $p < 0,0001$) auf. Der Unterschied in der PT-Aggregation *Neutropenie* wird ausschlaggebend durch den PT *Neutropenie* verursacht.

In der Studie *MAIA* tritt in der PT-Aggregation *Anämie* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,38; 0,78]; $p = 0,0009$). Der Unterschied in der PT-Aggregation *Anämie* wird ausschlaggebend durch den PT *Anämie* verursacht.

In der Studie *MAIA* tritt in der PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf (HR = 0,64; 95 %-KI: [0,44; 0,94]; $p = 0,0232$).

In der Studie *MAIA* treten in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* (HR = 1,78; 95 %-KI [1,46; 2,17]; $p < 0,0001$) und den PT *Husten* (HR = 1,66; 95 %-KI: [1,21; 2,28]; $p = 0,0016$) und *Dyspnoe* (HR = 1,83; 95 %-KI: [1,32; 2,52]; $p = 0,0002$) einzig in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf.

In der *Metaanalyse* der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* (HR = 1,82; 95 %-KI: [1,55; 2,14]; $p < 0,0001$) und von den PT *Husten* (HR = 1,69; 95 %-KI: [1,30; 2,20]; $p < 0,0001$) und *Dyspnoe* (HR = 1,99; 95 %-KI: [1,50; 2,64]; $p < 0,0001$) treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab einzig in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf.

In der Studie *MAIA* treten in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR = 0,47; 95 %-KI: [0,26; 0,85]; $p = 0,0124$), *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (HR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,56]; $p = 0,0065$) und *Unerwünschte Ergebnisse, die zum Therapieabbruch führen* (RD = -3,50 %; 95 %-KI: [-5,40 %; -1,60 %]; $p = 0,0003$) auf.

In der Studie *MAIA* treten in dem PT *Hypertonie* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR = 1,75; 95 %-KI: [1,10; 2,79]; $p = 0,0177$) und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR = 1,95; 95 %-KI: [1,02; 3,76]; $p = 0,0448$) auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der *Metaanalyse* in dem PT *Hypertonie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR = 2,13; 95 %-KI: [1,45; 3,13]; $p < 0,001$) und *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR = 2,07; 95 %-KI: [1,21; 3,54]; $p = 0,008$) auf.

In der Studie *MAIA* treten in dem PT *Ermüdung* statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR = 1,49; 95 %-KI: [1,16; 1,92]; $p = 0,0017$) und *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR = 1,88; 95 %-KI: [1,01; 3,48]; $p = 0,0466$) auf.

Anwendungsgebiet B

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Daratumumab erfolgt auf Basis des 1. Datenschnitts der Zulassungsstudie *CASSIOPEIA*, in der Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason verglichen wird.

Mortalität***Gesamtüberleben***

In der Studie *CASSIOPEIA* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm mit Daratumumab. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 18,79 Monaten wird das mediane Gesamtüberleben in der Studie *CASSIOPEIA* in keinem Studienarm erreicht. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 57 % zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Diese Ergebnisse werden von dem 2. Datenschnitt bestätigt, der nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29,24 Monaten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 48 % zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab zeigt.

Morbidität***EQ-5D VAS***

In der Studie *CASSIOPEIA* wird in den Endpunkten zur *EQ-5D VAS* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

In der Studie *CASSIOPEIA* zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung* für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala *Schmerz* ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,74; 95 %-KI: [0,57; 0,95]; $p = 0,0183$). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala *Schmerz* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 12,03 Monate und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 26 %.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Studie *CASSIOPEIA* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im *PFS* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,47; 95 %-KI: [0,33; 0,67]; $p < 0,0001$). Das mediane *PFS* wird in der Studie in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch hoch signifikante Reduktion des Risikos eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben um 53 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

MRD-Negativitätsrate

In der Studie *CASSIOPEIA* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Rate der *MRD-Negativität* gemessen nach der Konsolidierung bei einem Schwellenwert von 1 Tumorzelle in 10^5 Zellen (RR = 1,46; 95 %-KI: [1,30; 1,64]; $p < 0,0001$). Im Behandlungsarm mit Daratumumab erreichen bei einem Schwellenwert von 10^5 Zellen 346 Patienten (63,7 %) eine MRD-Negativität, während es im Kontrollarm 236 Patienten (43,5 %) sind. Es ergibt sich ein statistisch hoch signifikanter Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch eine Steigerung der MRD-Negativität um 20 Prozentpunkte.

AnsprechratesCR nach Konsolidierung

Die *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* ist der primäre Endpunkt der Studie *CASSIOPEIA*. Es zeigt sich für die *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (RR = 1,42; 95 %-KI: [1,15; 1,76]; $p = 0,0012$). Der Behandlungsarm mit Daratumumab zeigt im Vergleich zum Kontrollarm einen statistisch signifikanten Vorteil durch eine Steigerung der *AnsprechratesCR nach Konsolidierung* um 8,5 Prozentpunkte.

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

In der Studie *CASSIOPEIA* zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustands* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR = 0,77; 95 %-KI: [0,60; 0,99]; $p = 0,0427$). Die mediane *Zeit bis zur Verschlechterung* in der Subskala *Allgemeiner Gesundheitszustand* beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 13,18 Monate und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustands um 23 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Verträglichkeit

Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

In der Studie CASSIOPEIA liegt kein signifikanter Unterschied für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (RR = 1,00; 95 %-KI: [1,00; 1,01]; p = 0,5832), *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (RR = 0,99; 95 %-KI: [0,87; 1,13]; p = 0,8920), *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (RR = 1,06; 95 %-KI: [1,00; 1,13]; p = 0,0690) und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* (RR = 0,89; 95 %-KI: [0,59; 1,33]; p = 0,5585) zwischen den Studienarmen vor.

Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

In einer Betrachtung weiterer unerwünschter Ereignisse werden zum einen die relevanten *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* erläutert: die *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* inklusive dem *PT Bronchitis*, den *Infusionsreaktionen*, den *PT-Aggregationen Infektionen durch opportunistische Erreger*, *Neutropenie*, *Thrombozytopenie* sowie dem High-Level Term (HLT) *Periphere Neuropathien NEC*. Zum anderen wird auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz als *spezifische unerwünschte Ereignisse* die *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* inklusive den *PT Husten* und *Lungenembolie* post-hoc identifiziert und diskutiert.

In der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (RR = 1,15; 95 %-KI: [1,04; 1,26]; p = 0,0047) auf. In dem *PT Bronchitis* (RR = 1,57; 95 %-KI: [1,19; 2,09]; p = 0,0015) tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf.

In der Studie CASSIOPEIA treten *Infusionsreaktionen* nur im Behandlungsarm mit Daratumumab auf, da nur in diesem Arm Infusionen verabreicht werden: D-VTd: *Jegliche unerwünschten Ereignisse*: n/N: 190/536 (35,4 %); *Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse*: n/N: 11/536 (2,1 %); *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*: n/N: 19/536 (3,5 %) und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*: n/N 2/536 (0,4 %).

In der *PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf (RR = 1,57; 95 %-KI: [1,10; 2,23]; p = 0,0120).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der PT-Aggregation *Neutropenie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (RR = 1,43; 95 %-KI: [1,19; 1,72]; p = 0,0001) und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (RR = 1,52; 95 %-KI: [1,24; 1,85]; p < 0,0001) auf. Der Unterschied in der PT-Aggregation *Neutropenie* wird ausschlaggebend durch den PT *Neutropenie* verursacht.

In der PT-Aggregation *Thrombozytopenie* treten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (RR = 1,51; 95 %-KI: [1,16; 1,97]; p = 0,0024), *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (RR = 1,51; 95 %-KI: [1,03; 2,20]; p = 0,0320) und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (RR = 3,02; 95 %-KI: [0,98; 9,31]; p = 0,0426) auf. Der Unterschied in der PT-Aggregation *Thrombozytopenie* wird ausschließlich durch den PT *Thrombozytopenie* verursacht.

In dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* auf (RR = 0,38; 95 %-KI: [0,19; 0,74]; p = 0,0030). Der Unterschied in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* wird ausschlaggebend durch den PT *Periphere sensorische Neuropathie* verursacht.

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* tritt einzig in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf (RR = 1,41; 95 %-KI: [1,22; 1,63]; p < 0,0001). In dem PT *Husten* tritt einzig in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf (RR = 1,84; 95 %-KI: [1,33; 2,56]; p = 0,0002). In dem PT *Lungenembolie* treten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in den Kategorien *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (RR = 0,45; 95 %-KI: [0,22; 0,94]; p = 0,0296) und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (RR = 0,40; 95 %-KI: [0,18; 0,90]; p = 0,0215) auf.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>nicht geeignet</u> sind.	ja Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
B	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 <u>geeignet</u> sind.	ja Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Anwendungsgebiet A

Mortalität

In der Studie *MAIA* zeigt sich ein Trend für ein verlängertes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm mit Daratumumab. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 36,44 Monaten wird das mediane *Gesamtüberleben* zwar in keinem der Behandlungsarme erreicht, jedoch liegen Daten zum 25 % Quantil vor, die im Behandlungsarm mit Daratumumab 38,6 Monate und im Kontrollarm 32,9 Monate betragen. In der *Metaanalyse* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab durch eine Reduktion des Sterberisikos um 31 %.

Die Studie *MAIA* und die *Metaanalyse* zeigen in der Nutzenkategorie Mortalität ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen entspräche. In der Studie *MAIA* ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Mortalität** gegenüber der Vergleichstherapie **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Studie *MAIA* zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* bzw. *Dyspnoe*. Die Vorteile liegen in der Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung der Symptome *Schmerz* bzw. *Dyspnoe* eintritt, um ca. 17 Monate bzw. 11,5 Monate und in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung dieser Symptome um 32 % bzw. 21 %. Ebenso zeigt sich ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in dem patientenrelevanten Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 55 %.

In der *Metaanalyse* zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *EQ-5D VAS Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte* sowie in den Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz* bzw. *Fatigue*. Die Vorteile liegen in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte im EQ-5D VAS um 19 % bzw. 18 % und der Symptome *Schmerz* bzw. *Fatigue* und 27 % bzw. 18 %. Ebenso zeigt sich ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in dem patientenrelevanten Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos, eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten, um 57 %.

Diese patientenrelevanten Vorteile werden durch die Ergebnisse bekräftigt, die sich im primären Endpunkt *PFS* und der *MRD-Negativität* zeigen. Im primären Endpunkt *PFS* ergibt sich ein Vorteil durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 44 % (*MAIA*) und 53 % (*Metaanalyse*). Ebenso werden die Vorteile der Studie *MAIA* und der *Metaanalyse* zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab durch eine dreimal so hohe Rate der *MRD-Negativität* bestätigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie *MAIA* und der *Metaanalyse* wird deutlich, dass der Vorteil einer verzögert einsetzenden Krankheitssymptomatik sich ebenso in Vorteilen im Ansprechen und der verzögerten Krankheitsprogression ausdrücken. Dabei manifestiert sich über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Verzögerung der Krankheitsprogression oder -symptomatik von rund ein bis anderthalb Jahren. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus konsistent mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt berichtet wird. Die Studie *MAIA* und die *Metaanalyse* zeigen in der Nutzenkategorie Morbidität ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie *MAIA* wird durch die konsistenten Ergebnisse der *Metaanalyse* gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie *MAIA* zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Morbidität** konsistente Vorteile in den Symptomskalen *Schmerz* und *Dyspnoe* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile liegen in einer Abschwächung des schwerwiegenden /schweren Symptomes *Schmerz* und in der Verringerung des nicht-schwerwiegenden / nicht schweren Symptoms *Dyspnoe* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie *MAIA* zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* bzw. *Sozialen Funktion*. Die Vorteile liegen in der Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung der *Physischen* bzw. *Sozialen* Funktionsskalen zu erleiden, um 24 % bzw. 19 %. Weiterhin zeigt sich in der *Zeit bis zur Verschlechterung der Sozialen Funktion* ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 3 Monate. In der *Metaanalyse* zeigen sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustandes*, *Zeit bis zur Verschlechterung der Physischen Funktion* bzw. *Sozialen Funktion* durch die Reduktion des Risikos der Verschlechterung um 16 %, 23 % bzw. 15 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau zeigt sich, dass das bereits konsistente Bild der Vorteile in der Nutzenkategorie Morbidität mit den Vorteilen in der Nutzenkategorie Lebensqualität komplementiert wird. In der Studie *MAIA* und der *Metaanalyse* wird deutlich, dass die Vorteile der Nutzenkategorie Morbidität sich in Vorteile einer länger stabilisierten Lebensqualität übertragen. Die Studie *MAIA* und die *Metaanalyse* zeigen in der Nutzenkategorie Lebensqualität ein einheitliches Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie *MAIA* wird durch die übereinstimmenden Ergebnisse der *Metaanalyse* gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie *MAIA* zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** konsistent Vorteile in den Funktionsskalen *Physische Funktion* und *Soziale Funktion*, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierlevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich in der Studien *MAIA* und der *Metaanalyse* für die Gesamtrate der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt sich in der Studie *MAIA* ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab mit einer Zunahme des Risikos ein solches Ereignis zu erleiden um 35 %. In der *Metaanalyse* liegt für diesen Endpunkt eine bedeutsame Heterogenität anhand des Heterogenitätstests vor, sodass eine *Metaanalyse* nicht sinnvoll ist. In der Studien *MAIA* und der *Metaanalyse* zeigen sich für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Daratumumab mit einer Reduktion des Risikos von 59 % (*MAIA*) und 57 % (*Metaanalyse*).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die weiteren Betrachtungen von AESI und SpUE zeigen Vor- und Nachteile des Behandlungsarmes mit Daratumumab. In der Studie *MAIA* zeigen sich Vorteile in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und dem PT *Anämie*. Das unerwünschte Ereignis *Anämie* ist gut behandelbar und führt nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen im Vergleichsarm. Die unerwünschten Ereignisse in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* sind zwar bekannt und behandelbar, führen jedoch zu weniger Therapieabbrüchen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie *MAIA* und der *Metaanalyse* zeigen sich Nachteile, die im Zusammenhang mit den ersten Infusionen stehen, unter anderem in den SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und *Gefäßkrankungen*, sowie den dazugehörigen PT. Weiterhin zeigen sich in der Studie *MAIA* und der *Metaanalyse* Nachteile hinsichtlich der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* sowie in dem PT *Pneumonie*. In der Studie *MAIA* zeigen sich zusätzlich Nachteile in den PT *Neutropenie* und *Fatigue* sowie den *Infusionsreaktionen*. All diesen unerwünschten Ereignissen ist gemein, dass sie bereits bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen im Behandlungsarm mit Daratumumab führen.

Werden die Vor- und Nachteile der Studie *MAIA* bewertet und gegeneinander abgewogen, so zeigt sich, dass die Nachteile bekannt und gut behandelbar sind sowie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen. Gleiches trifft ebenso für die Metanalyse zu. Darüber hinaus sind die Nachteile in der Verträglichkeit nicht mit Nachteilen in dem Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand* assoziiert oder führen zu einer niedrigeren Gesamtdosis an Lenalidomid oder Dexamethason. Die Vorteile in der Verträglichkeit hingegen ermöglichen durch die niedrigere Rate an Therapieabbrüchen, dass mehr Patienten eine wirksame Therapie nachhaltig weiterführen können, sodass der Therapieerfolg verbessert wird. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wiegen die Vorteile in der Nutzenkategorie Verträglichkeit, die durch eine nachhaltige Weiterführung der wirksamen Therapie bei mehr Patienten entstehen, die Nachteile durch die bekannten und gut behandelbaren unerwünschten Ereignisse auf. Insgesamt ergibt sich daher bei Abwägen der Vor- und Nachteile ein geringer Zusatznutzen für die Kombinationstherapie mit Daratumumab. Die Studie *MAIA* und die *Metaanalyse* zeigen in der Nutzenkategorie Verträglichkeit in der Regel ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab, was zusammengenommen einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen entspräche. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie *MAIA* wird durch die konsistenten Ergebnisse der *Metaanalyse* gestützt, sodass sich ein Hinweis ergibt.

In der Studie *MAIA* zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** Vor- und Nachteile, wobei der Vorteil in den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, die Nachteile überwiegt. Dieser Vorteil entspricht einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Gesamtbewertung

Die Ergebnisse der Studie *MAIA* zeigen für die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie ein konsistentes Bild mit klaren Vorteilen in der Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit. Diese Vorteile werden durch die *Metaanalyse* in der untersuchten Patientenpopulation bekräftigt. Weiterhin zeigt sich in der *Metaanalyse* ein Vorteil in der Mortalität. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich daher folgendes Bild für die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich konsistente Vorteile in den Symptomskalen *Schmerz* und *Dyspnoe* sowie der *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile liegen in einer Abschwächung des schwerwiegenden /schweren Symptomes *Schmerz* und in der Verringerung des nicht-schwerwiegenden / nicht schweren Symptoms *Dyspnoe*. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigen sich konsistent Vorteile in den Funktionsskalen *Physische Funktion* und *Soziale Funktion*, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Diese Vorteile führen zu einer relevanten langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich Vor- und Nachteile, wobei der Vorteil in den *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*, die Nachteile überwiegt. Dieser Vorteil entspricht einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Daher ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Da die Ergebnisse für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen gelten und sie sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, ergeben sich keine Einschränkungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für das Anwendungsgebiet A

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
MAIA (D-Rd vs. Rd) 2. Datenschnitt	Metaanalyse
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: kein Beleg für einen Zusatznutzen	
Gesamtüberleben	
NA vs. NA Monate HR = 0,78; 95 %-KI: [0,58; 1,04]; p = 0,0886	HR = 0,69; 95 %-KI: [0,56; 0,84]; p < 0,001
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
EQ-5D VAS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7 und MCID ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	<i>Verschlechterung MCID ≥ 7</i> HR = 0,81; 95 %-KI: [0,69; 0,96]; p = 0,012 <i>Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,82; 95 %-KI: [0,69; 0,97]; p = 0,019
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
<i>Schmerz – Verschlechterung MCID ≥ 10:</i> 35,02 vs. 17,97 Monate HR = 0,68; 95 %-KI: [0,54; 0,84]; p = 0,0006 <i>Dyspnoe – Verschlechterung MCID ≥ 10:</i> 27,20 vs. 15,74 Monate HR = 0,79; 95 %-KI: [0,64; 0,98]; p = 0,0364	<i>Schmerz – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,73; 95 %-KI: [0,62; 0,86]; p < 0,001 <i>Fatigue – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,82; 95 %-KI: [0,70; 0,95]; p = 0,007
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	
NA vs. 39,62 Monate HR = 0,45; 95 %-KI: [0,35; 0,59]; p < 0,0001	HR = 0,43; 95 %-KI: [0,36; 0,51]; p < 0,001
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
NA vs. 33,84 Monate HR = 0,56; 95 %-KI: [0,44; 0,71]; p < 0,0001	HR = 0,47; 95 %-KI: [0,41; 0,55]; p < 0,001
MRD-Negativitätsrate (10⁻⁵)	
28,8 % vs. 9,2 % RR = 3,12; 95 %-KI: [2,18; 4,46]; p < 0,0001	RR = 3,44; 95 %-KI: [2,62; 4,51]; p < 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung / Verschlechterung MCID ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	<i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,84; 95 %-KI: [0,71; 0,95]; p = 0,040
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung / Verschlechterung, MCID ≥ 10	
<i>Physische Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> NA vs. 21,52 Monate HR = 0,76; 95 %-KI: [0,61; 0,95]; p = 0,0181	<i>Physische Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,77; 95 %-KI: [0,65; 0,92]; p = 0,003
<i>Soziale Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> 10,68 vs. 7,52 Monate HR = 0,81; 95 %-KI: [0,66; 0,99]; p = 0,0380	<i>Soziale Funktion – Verschlechterung MCID ≥ 10</i> HR = 0,85; 95 %-KI: [0,72; 0,99]; p = 0,035
Nebenwirkungen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
12,85 vs. 9,82 Monate HR = 0,92; 95 %-KI: [0,77; 1,09]; p = 0,3335	HR = 1,00; 95 %-KI: [0,87; 1,16]; p = 0,976
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	
0,72 vs. 1,91 Monate HR = 1,35; 95 %-KI: [1,15; 1,57]; p = 0,0002	b
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen	
NA vs. NA Monate HR = 0,41; 95 %-KI: [0,26; 0,63]; p < 0,0001	HR = 0,43; 95 %-KI: [0,30; 0,62]; p < 0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,32; 95 %-KI: [1,01; 1,74]; p = 0,0419	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwerwiegende UE</i> HR = 1,48; 95 %-KI: [1,19; 1,85]; p = 0,001
<i>PT Pneumonie</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,53; 95 %-KI: [1,08; 2,16]; p = 0,0166	<i>PT Pneumonie</i> <i>Schwerwiegende UE</i> HR = 1,72; 95 %-KI: [1,18; 2,50]; p = 0,005
<i>Infusionsreaktionen</i> <i>Jegliche UE</i> D-Rd: n/N = 152/364; (41,8 %)	a
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 8,25 vs. 14,06 Monate HR = 1,36; 95 %-KI: [1,12; 1,65]; p = 0,0020	b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
PT-Aggregation <i>Neutropenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 23,75 vs. NA Monate HR = 1,62; 95 %-KI: [1,29; 2,03]; p < 0,0001	b
PT-Aggregation <i>Anämie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 0,54; 95 %-KI: [0,38; 0,78]; p = 0,0009	b
PT-Aggregation <i>Infektionen durch opportunistische Erreger</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 0,64; 95 %-KI: [0,44; 0,94]; p = 0,0232	b
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SpUE)	
SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> <i>Jegliche UE</i> 4,70 vs. 19,83 Monate HR = 1,78; 95 %-KI [1,46; 2,17]; p < 0,0001	SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 1,82; 95 %-KI: [1,55; 2,14]; p < 0,0001
PT <i>Husten</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,66; 95 %-KI: [1,21; 2,28]; p = 0,0016	PT <i>Husten</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,69; 95 %-KI: [1,30; 2,20]; p < 0,0001
PT <i>Dyspnoe</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,83; 95 %-KI: [1,32; 2,52]; p = 0,0002	PT <i>Dyspnoe</i> <i>Jegliche UE</i> NA vs. NA Monate HR = 1,99; 95 %-KI: [1,50; 2,64]; p < 0,0001
PT <i>Hypertonie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 1,95; 95 %-KI: [1,02; 3,76]; p = 0,0448	PT <i>Hypertonie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 2,07; 95 %-KI: [1,21; 3,54]; p = 0,008
SOC <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> NA vs. NA Monate RD = -3,50 % [-5,40 %; -1,60 %]; p = 0,0003	c
PT <i>Ermüdung</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR = 1,88; 95 %-KI: [1,01; 3,48]; p = 0,0466	c
<p>a: Diese Ergebnisse werden nur in dem Behandlungsarm mit Daratumumab erfasst, daher ist die Durchführung einer Metaanalyse nicht möglich.</p> <p>b: Aufgrund der unterschiedlichen präspezifizierten <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse</i> in der Studie MAIA und in der Studie ALCYONE ist eine sinnvolle Metaanalyse nicht möglich. Es wird daher für die <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse</i> keine metaanalytische Zusammenfassung gezeigt mit Ausnahme von Auswertungen auf der Ebene von SOC und PT.</p>	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten

c: Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse in den Studien MAIA und ALCYONE ist kein geeignetes statistisches Modell für eine Metaanalyse verfügbar

Abkürzungen: AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimal clinically important difference; MRD: Minimale Resterkrankung; NA: nicht abschätzbar ; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz, Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SpUE: spezifische unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs. versus.

Anwendungsgebiet B**Mortalität**

In der Studie *CASSIOPEIA* zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 57 % zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Diese Ergebnisse werden von dem 2. Datenschnitt bestätigt, der eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 48 % zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab zeigt. Publierte Daten zum medianen Gesamtüberleben bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASCT geeignet sind, liegen in dem Bereich von fünf bis zehn Jahren, weshalb die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie *CASSIOPEIA* auch mit der medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 1 ½ Jahren noch relativ unreif sind. Der Nachweis eines signifikanten Vorteils im Gesamtüberlebens zu einem solch frühen Zeitpunkt ist daher bemerkenswert und relevant, vor allem da die Studie *CASSIOPEIA* mit über 1.000 Patienten vergleichsweise groß ist und eine robuste Ergebnissicherheit aufweist.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason aufgrund einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Studie *CASSIOPEIA* zeigt sich ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten *EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schmerz*. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung dieses Symptoms um 26 %.

Dieser patientenrelevante Vorteil wird durch die Ergebnisse bekräftigt, die sich im primären Endpunkt *Ansprechrate sCR nach Konsolidierung* sowie dem *PFS* und der *MRD-Negativität* zeigen. Im primären Endpunkt *Ansprechrate sCR nach Konsolidierung* ergibt sich ein Vorteil durch eine Steigerung der *Ansprechrate sCR nach Konsolidierung* um 8,5 Prozentpunkte. Weiterhin zeigt sich ein Vorteil durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 53 %. Ebenso zeigt sich ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab durch eine Steigerung der MRD-Negativität um 20 Prozentpunkte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Daratumumab. In der Studie *CASSIOPEIA* wird deutlich, dass der Vorteil einer verzögert einsetzenden Krankheitssymptomatik sich ebenso in Vorteilen im Ansprechen und der verzögerten Krankheitsprogression ausdrückt. Dabei manifestiert sich über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Verzögerung der Krankheitssymptomatik schon zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie, bevor eine Erhaltungstherapie gegeben wird. Die Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität sind darüber hinaus übereinstimmend mit denen der Nutzenkategorie Lebensqualität, wie im folgenden Abschnitt berichtet wird.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason konsistente Vorteile in der Symptomskala *Schmerz*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile bestehen in einer Verringerung des schwerwiegenden / schweren Symptoms *Schmerz* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie *CASSIOPEIA* zeigt sich ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab in dem Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustandes*. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos der Verschlechterung des *Allgemeinen Gesundheitszustandes*, um 23 %.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ein Vorteil in der *EORTC-QLQ-C30* Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität steht. Dieser Vorteil führt zu einer relevanten längeren Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In den Kategorien *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich in der Studie *CASSIOPEIA* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime zeigen sich in diesen Kategorien keine Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt spiegeln die betrachteten unerwünschten Ereignisse einen Ausschnitt der unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile der beiden Behandlungsarme wider, der charakteristisch und ausschlaggebend für die eingesetzten Substanzen ist. Anhand dieses Ausschnitts können besondere Gefahren oder besonderer Nutzen der Verträglichkeitsprofile näher beleuchtet werden. In dieser Betrachtung zu unerwünschten Ereignissen zeigen sich sowohl Vor- als auch Nachteile.

Es ergeben sich Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in dem PT *Lungenembolie* sowie in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* in dem HLT *Periphere Neuropathie NEC* und dem PT *Periphere sensorische Neuropathie* Vorteile.

Es ergeben sich Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den *Jegliche unerwünschten Ereignissen* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* mit dem PT *Husten*, der PT-Aggregation *Infektionen durch opportunistische Erreger*, dem PT *Bronchitis*, den *Infusionsreaktionen* sowie in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* in dem PT *Neutropenie* als auch in den *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* in der PT-Aggregation *Thrombozytopenie* mit dem PT *Thrombozytopenie* und in der PT-Aggregation *Neutropenie*.

In der Regel sind die aufgeführten unerwünschten Ereignisse durch eine medikamentöse Therapie oder Dosismodifikationen der verursachenden Arzneimittel gut behandelbar. In dem Behandlungsarm mit Daratumumab wurden häufiger Dosismodifikationen von Dexamethason vorgenommen, aber sowohl die mittlere relative Dosisintensität von Dexamethason als auch die kumulative Dosisintensität von Dexamethason waren in den Behandlungsarmen vergleichbar. Die mittlere relative Dosisintensität und die kumulative Dosisintensität von Bortezomib und Thalidomid waren ebenfalls in den Behandlungsarmen vergleichbar. Insgesamt führen die aufgeführten unerwünschten Ereignisse nicht zu einem Unterschied der Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen. Ausnahmen stellen hierbei die SOC *Erkrankungen des Nervensystems* und der PT *Periphere sensorische Neuropathie* dar, in denen es zu einem statistisch signifikanten Unterschied in den Therapieabbrüchen zum Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab kommt.

In der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie Verträglichkeit gleichen sich die Vor- und Nachteile in den *Jeglichen unerwünschten Ereignissen*, *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* aus. Darüber hinaus wird die gute Verträglichkeit der Daratumumab-Kombination durch die Ergebnisse zur Lebensqualität, wie auch die vergleichbaren Gesamtdosen von Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in beiden Behandlungsarmen gestützt.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason Vor- und Nachteile, die sich ausgleichen, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden**.

Gesamtbewertung

Die Ergebnisse der Studie *CASSIOPEIA* zeigt für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie ein konsistentes Bild mit klaren Vorteilen in der Mortalität, Morbidität, und Lebensqualität sowie ein ausgeglichenes Verträglichkeitsprofil. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich daher folgendes Bild für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich aufgrund einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich konsistente Vorteil in der Symptomskala *Schmerz*, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile bestehen in einer Verringerung des schwerwiegenden / schweren Symptoms *Schmerz*. Die Aussagekraft dieses Vorteils wird durch eine fehlende Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nicht beeinflusst. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich ein Vorteil in der *EORTC-QLQ-C30* Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand*, der im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität steht. Dieser Vorteil führt zu einer relevanten langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich Vor- und Nachteile, die sich ausgleichen, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden**.

Daher ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Da die Ergebnisse für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen gelten und sie sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, ergeben sich keine Einschränkungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für Anwendungsgebiet B

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten CASSIOPEIA (D-VTd vs. VTd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR = 0,43; 95 %-KI: [0,23; 0,80]; p = 0,0082
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EQ-5D VAS Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7 und ≥ 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10
<i>Schmerz – Verschlechterung MCID ≥ 10:</i> 12,03 vs. NA Monate HR = 0,74; 95 %-KI: [0,57; 0,95]; p = 0,0183
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Ansprechrate sCR nach Konsolidierung
28,9 % vs. 20,3 % RR = 1,42; 95 %-KI: [1,15; 1,76]; p = 0,0012
Progressionsfreies Überleben (PFS)
NA vs. NA Monate HR = 0,47; 95 %-KI: [0,33; 0,67]; p < 0,0001
MRD-Negativitätsrate (10^{-5})
63,7 % vs. 43,5 % RR = 1,46; 95 %-KI: [1,30; 1,64]; p < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten CASSIOPEIA (D-VTd vs. VTd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung MCID \geq 10
Kein patientenrelevanter Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung \geq MCID 10
13,18 vs. NA Monate HR = 0,77; 95 %-KI: [0,60; 0,99]; p = 0,0427
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID \geq 10
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Nebenwirkungen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
46,8 % vs. 47,4 % RR = 0,99; 95 %-KI: [0,87; 1,13]; p = 0,8920
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3)
80,6 % vs. 76,0 % RR = 1,06; 95 %-KI: [1,00; 1,13]; p = 0,0690
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
7,5 % vs. 8,4 % RR = 0,89; 95 %-KI: [0,59; 1,33]; p = 0,5585
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)
<i>Infusionsreaktionen</i> <i>Jegliche UE</i> D-VTd n/N = 190/536 (35,4 %)
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Jegliche UE</i> RR = 1,15; 95 %-KI: [1,04; 1,26]; p = 0,0047
<i>PT Bronchitis</i> <i>Jegliche UE</i> RR = 1,57; 95 %-KI: [1,19; 2,09]; p = 0,0015
<i>PT-Aggregation Infektionen durch opportunistische Erreger</i> <i>Jegliche UE</i> RR = 1,57; 95 %-KI: [1,10; 2,23]; p = 0,0120
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten CASSIOPEIA (D-VTd vs. VTd)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> RR = 1,52; 95 %-KI: [1,24; 1,85]; p < 0,0001
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> <i>Schwerwiegende UE</i> RR = 3,02; 95 %-KI: [0,98; 9,31]; p = 0,0426
<i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i> <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> RR = 0,38; 95 %-KI: [0,19; 0,74]; p = 0,0030
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SpUE)
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i> <i>Jegliche UE</i> RR = 1,41; 95 %-KI: [1,22; 1,63]; p < 0,0001 <i>PT Lungenembolie</i> <i>Schwerwiegende UE</i> RR = 0,40; 95 %-KI: [0,18; 0,90]; p = 0,0215
<i>PT Husten</i> <i>Jegliche UE</i> RR = 1,84; 95 %-KI: [1,33; 2,56]; p = 0,0002
Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VTd: Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SpUE: spezifische unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VTd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; vs.: versus.

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

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

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

Anwendungsgebiet A

Für die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison kommen alle erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, als Zielpopulation in Betracht.

Anwendungsgebiet B

Für die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason kommen alle erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, als Zielpopulation in Betracht.

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

Anwendungsgebiet A

Therapeutischer Bedarf

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Das Multiple Myelom kann mit massiven Symptomen und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen und ist bislang eine meist tödliche Erkrankung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch die Therapien, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, konnte das mediane Überleben, das bei unbehandelten Patienten nur zehn bis 15 Monate beträgt, auf heute etwa sechs Jahre verbessert werden. Während in der Rezidivtherapie zahlreiche neue medikamentöse Therapieoptionen bestehen, wurden in der Erstlinientherapie für Patienten, die für eine ASCT nicht geeignet sind, in den letzten zehn Jahren nur Bortezomib 2008, Thalidomid 2008 und Lenalidomid 2015 zugelassen. In dieser Therapielinie wurde 2017 erstmals ein Antikörper zugelassen: das Daratumumab-Regime D-VMP wurde in der Nutzenbewertung durch den G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet.

Die meisten Patienten mit einem neu diagnostizierten Multiplen Myelom sind aufgrund ihres Gesundheitszustandes nicht mehr für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender ASCT geeignet. Häufige Gründe, warum Patienten nicht mehr für eine ASCT geeignet sind, sind Komorbiditäten und altersbedingte Gebrechlichkeit. Ein großer therapeutischer Bedarf besteht insbesondere an neuen Therapien für nicht geeignete Patienten, welche die Lebenserwartung verlängern, indem sie durch eine effektive und zielgerichtete Vernichtung der Myelomzellen zu einem tiefen und langanhaltenden Ansprechen und so zu einer Langzeitremission führen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose leidet die überwiegende Anzahl der Patienten unter Symptomen des Multiplen Myeloms und hat eine niedrigere Lebensqualität als die Allgemeinbevölkerung. Das Ansprechen der Erkrankung und ein damit verbundenes Zurückdrängen der krankheitsverursachenden Myelomzellen führt zur Verbesserung der Lebensqualität und von Symptomen wie z. B. Schmerzen oder Fatigue. Ein therapeutischer Bedarf besteht daher in einer Verbesserung und anschließenden Stabilisierung der Lebensqualität. Ein langes Ansprechen bzw. eine lange symptomarme Zeit ist daher ein wichtiges Therapieziel.

Sicherheit und Verträglichkeit einer neuen Therapieoption spielen eine wichtige Rolle für Patienten. In neuen Therapieregimen sollten therapielimitierende unerwünschte Ereignisse oder Langzeitschäden durch das Hinzufügen einer weiteren Wirksubstanz nicht erhöht werden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

Durch die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) soll ein tieferes und längeres Ansprechen sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie *MAIA* zeigen, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu einer bedeutsamen Verbesserung hinsichtlich der Tiefe und Dauer des Ansprechens führt. Unter Daratumumab zeigt sich ein Unterschied im progressionsfreien Überleben (PFS) und eine deutlich höhere Rate an Patienten, die eine MRD-Negativität erreichen. Es zeigt sich zwar ein Trend für einen Überlebensvorteil, der jedoch noch nicht statistisch signifikant ist.

In der Studie *MAIA* besteht ein einheitliches Bild der patientenberichteten Vorteile zugunsten der Kombination mit Daratumumab hinsichtlich der Symptome Schmerz und Dyspnoe, sowie der physischen und sozialen Aktivität. Diese Ergebnisse passen stimmig zu den Vorteilen hinsichtlich des tieferen und längeren Ansprechens und des PFS, die eine längere Zeit mit einer niedrigen Symptomatik und stabiler Lebensqualität ermöglichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die beiden Behandlungskombinationen der Studie haben unterschiedliche Verträglichkeitsprofile. In dem Behandlungsarm mit Daratumumab treten mehr schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) aber nicht mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Es zeigt sich weiterhin, dass weniger Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen. Für die Kombination mit Daratumumab bestätigt sich insgesamt das bereits bekannte gute Verträglichkeitsprofil.

Anwendungsgebiet B**Therapeutischer Bedarf**

In der Erstlinientherapie für Patienten, die für eine ASCT geeignet sind, wurden 2013 mit Bortezomib und Thalidomid das letzte Mal neue Substanzen zugelassen. Bei Patienten, die für eine ASCT geeignet sind, liegt das Gesamtüberleben im Median bei ca. fünf bis zehn Jahren. Ein großer therapeutischer Bedarf besteht an neuen Therapien für ASCT geeignete Patienten, die das Gesamtüberleben verlängern, indem sie durch eine effektive und zielgerichtete Vernichtung der Myelomzellen eine langanhaltende MRD-Negativität erzielen und so zu einer Langzeitremission führen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose leidet die überwiegende Anzahl der Patienten unter Symptomen des Multiplen Myeloms und hat eine niedrigere Lebensqualität als die Allgemeinbevölkerung. Das Ansprechen der Erkrankung und ein damit verbundenes Zurückdrängen der krankheitsverursachenden Myelomzellen führt zur Verbesserung der Lebensqualität und von Symptomen wie z. B. Schmerzen oder Fatigue. Ein therapeutischer Bedarf besteht daher in einer Verbesserung und anschließenden Stabilisierung der Lebensqualität. Ein langes Ansprechen bzw. eine lange symptomarme Zeit, ist daher ein wichtiges Therapieziel.

Sicherheit und Verträglichkeit einer neuen Therapieoption spielen eine wichtige Rolle für Patienten. In neuen Therapieregimen sollten therapielimitierende unerwünschte Ereignisse oder Langzeitschäden durch das Hinzufügen einer weiteren Wirksubstanz nicht erhöht werden, wie z. B. Polyneuropathien bedingt durch Bortezomib oder Thalidomid.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Daratumumab

Durch die Kombination von Daratumumab mit dem bewährten Regime aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason soll das Erreichen einer langanhaltenden MRD-Negativität erzielt werden, um so das Gesamtüberleben zu verbessern. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie *CASSIOPEIA* zeigen, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason zu einer deutlich höheren Rate an Patienten führt, die eine MRD-Negativität erreichen. Unter Daratumumab zeigt sich daher nicht nur ein Unterschied im PFS sondern es kann überdies bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt ein Überlebensvorteil gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie *CASSIOPEIA* besteht ein einheitliches Bild der patientenberichteten Vorteile zugunsten der Kombination mit Daratumumab hinsichtlich des Symptoms Schmerz und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Diese Ergebnisse passen stimmig zu den Vorteilen hinsichtlich der höheren Rate an Patienten, die eine MRD-Negativität erreichen sowie zu der Verlängerung des Gesamtüberlebens und des PFS, was eine längere Zeit mit einer niedrigen Symptomatik und stabiler Lebensqualität ermöglicht.

Die beiden Behandlungskombinationen der Studie haben unterschiedliche Verträglichkeitsprofile. In beiden Behandlungsarmen treten vergleichbar viele schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen führen, auf. Für die Kombination mit Daratumumab bestätigt sich insgesamt das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>nicht geeignet</u> sind.	3.472 bis 3.665
B	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 <u>geeignet</u> sind.	1.802 bis 1.901

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>nicht geeignet</u> sind.	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>nicht geeignet</u> sind.	beträchtlich	3.472 bis 3.665
B	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 <u>geeignet</u> sind.	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>geeignet</u> sind.	beträchtlich	1.802 bis 1.901
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>nicht geeignet</u> sind.	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 242.073,75 € <u>Folgejahre:</u> 180.556,95 €
B	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 <u>geeignet</u> sind.	133.320,95 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>nicht geeignet</u> sind.	100.564,41 €
		Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison		63.469,68 €
		Thalidomid in Kombination mit Melphalan and Prednison		35.287,44 €
		Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 139.246,02 € <u>Folgejahre:</u> 100.564,41 €
		Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan and Prednison		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 184.338,72 € <u>Folgejahre:</u> 79.983,54 €
B	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.	Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation <u>geeignet</u> sind.	39.644,87 €
		Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason		15.032,40 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinations-therapie nach Maßgabe des Arztes: Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason		49.959,02 €
		Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation		21.159,93 €
		Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 120.455,14 € <u>Folgejahre:</u> 121.859,47 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.