



IQWiG-Berichte – Nr. 914

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

Dossierbewertung

Auftrag: A20-15
Version: 1.0
Stand: 13.05.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.02.2020

Interne Auftragsnummer

A20-15

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bernhard Liebenhoff
- Christiane Balg
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Matthias Maiworm
- Cornelia Rüdig
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Daratumumab, multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02541383

Keywords: Daratumumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02541383

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	14
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	14
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	14
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	14
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	18
3.2.1 Behandlungsdauer	19
3.2.2 Verbrauch	20
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6 Versorgungsanteile	22
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	22
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	23
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	23

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	24
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	29
Anhang A – Studie CASSIOPEIA		33
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason	3
Tabelle 3: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason	6
Tabelle 5: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 6: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	24
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	25
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason	33
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Studie CASSIOPEIA, schematische Darstellung des Studiendesigns.....	8
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosen)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
D-VTd	Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
G-DRG	German Diagnosis-related Group (deutsche diagnosebezogene Fallgruppe)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International staging System (internationales Staging-System)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRD	Minimal residual Disease (minimale Resterkrankung)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PFS	progressionsfreies Überleben (progression free survival)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
sCR	stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smouldering multiple Myeloma (schwelendes multiples Myelom)
VTd	Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes^b, gefolgt von ▪ einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von ▪ einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bezüglich der Induktionstherapie besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason. Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und gibt an Daten für einen Vergleich gegenüber Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason zu zeigen.

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

Studienpool des pU

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason die RCT CASSIOPEIA heran. Diese Studie eignet sich nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies ist im Folgenden erläutert:

Die Behandlungsphase der Studie CASSIOPEIA umfasst 2 Teile:

- Teil 1 – Induktionstherapie mit 4 Zyklen à 28 Tage Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) bzw. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd), Hochdosistherapie mit anschließender ASZT, Konsolidierungstherapie mit weiteren 2 Zyklen D-VTd bzw. VTd.
- Teil 2 – Erhaltungstherapie mit Daratumumab bzw. Beobachtung ohne Therapie

In Teil 1 der Studie CASSIOPEIA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einschließlich der ASZT im Vergleichsarm umgesetzt. Teil 1 der Studie eignet sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens, da dieser nicht die vollständige Erstlinientherapie darstellt. Die Erhaltungstherapie ist Gegenstand des Teil 2 der Studie. Hier wird nach einer erneuten Randomisierung der Patientinnen und Patienten Daratumumab in Monotherapie eingesetzt bzw. die Patientinnen und Patienten ohne Therapie beobachtet. Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme aus Teil 1 erhalten somit im Teil 2 der Studie entweder Daratumumab oder keine weitere Behandlung. In der Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid somit nicht umgesetzt, zudem ist die ursprüngliche randomisierte Zuteilung durch die erneute Randomisierung nicht mehr erhalten. Teil 2 der Studie eignet sich daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in der Erhaltungstherapie.

Ergebnisse

Für die Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT geeignet ist, hat der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason.

Tabelle 3: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes^c, gefolgt von ▪ einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von ▪ einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CASSIOPEIA wurden nur Patientinnen und Patienten bis maximal 65 Jahren eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten über 65 Jahre übertragen werden können.</p> <p>c. Bezüglich der Induktionstherapie besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason. Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes^b, gefolgt von ▪ einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von ▪ einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bezüglich der Induktionstherapie besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason. Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und gibt an, Daten für einen Vergleich gegenüber Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason zu zeigen.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 15.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 15.01.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 15.01.2020)

- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 15.01.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason die RCT CASSIOPEIA heran [2-6]. Diese Studie eignet sich nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird im Folgenden erläutert.

Studie CASSIOPEIA

Die Charakteristika der Studie CASSIOPEIA sind in Anhang A dargestellt.

Die Studie CASSIOPEIA ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) mit einer Kombination aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosistherapie mit ASZT geeignet war und die nicht älter als 65 Jahre waren. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 aufweisen.

Insgesamt wurden 1085 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt: 543 Patientinnen und Patienten in den D-VTd-Arm und 542 Patientinnen und Patienten in den VTd-Arm. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach Studiengruppen (Intergroupe Frankophone du Myélome vs. Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland), dem Krankheitsstadium nach Internationales Staging System (ISS) (I vs. II vs. III) und der Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko, definiert als Vorliegen einer Deletion del17p oder Translokation t(4;14), zentral erfasst zum Zeitpunkt des Screenings).

Das Studiendesign ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

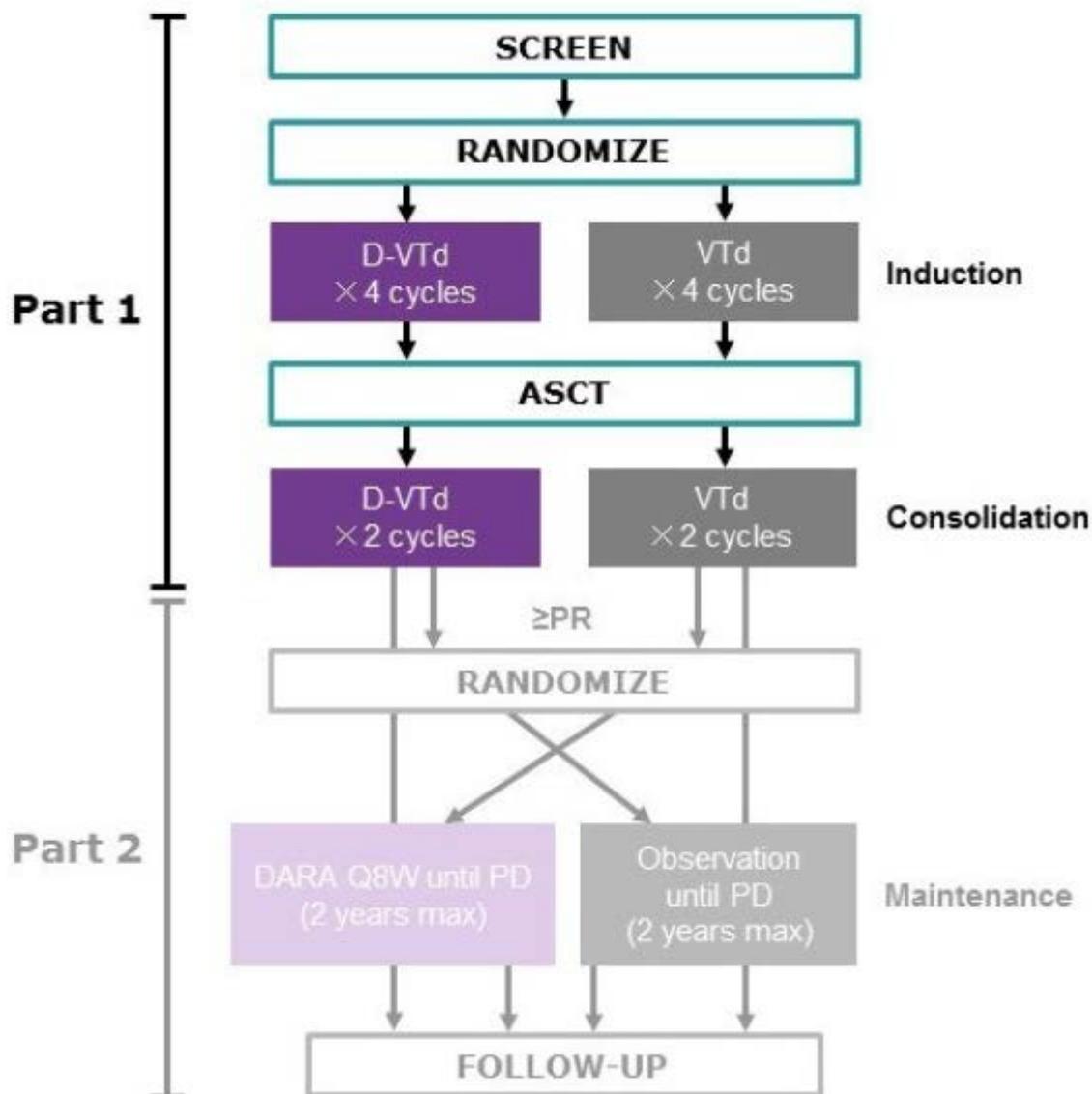


Abbildung 1: Studie CASSIOPEIA, schematische Darstellung des Studiendesigns

Die Behandlungsphase der Studie CASSIOPEIA umfasst 2 Teile:

- Teil 1 – Induktionstherapie, Hochdosistherapie mit anschließender ASZT, Konsolidierungstherapie:

Sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm erfolgte zunächst eine Induktionstherapie über 4 Zyklen (à 28 Tage) mit D-VTd bzw. VTd. Sofern keine Krankheitsprogression beobachtet wurde, schloss sich daran eine Stammzellmobilisierung durch die Gabe von Cyclophosphamid und Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) an. In der vorliegenden Studie CASSIOPEIA erreichten im Vergleichsarm 492 von 542 (91 %) Patientinnen und Patienten sowie 506 von 543 (93 %) Patientinnen und Patienten im Daratumumab-Arm nach der Induktionstherapie die Voraussetzung für eine

Stammzellmobilisierung. Patientinnen und Patienten, bei denen im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes keine Stammzellmobilisierung möglich war oder die eine Krankheitsprogression hatten, mussten die Behandlung beenden und wurden weiter beobachtet. Nach Entnahme der Stammzellen erhielten die Patientinnen und Patienten eine Hochdosischemotherapie mit 200 mg/m² Melphalan. Danach wurden die Stammzellen reinfundiert. Insgesamt wurde bei 484 (89 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und bei 489 (90 %) im Interventionsarm eine Stammzelltransplantation durchgeführt. 30 bis 60 Tage nach Stammzelltransplantation folgte bei Patientinnen und Patienten, die nach Ansicht der Ärztin bzw. des Arztes eine systemische Folgetherapie tolerieren konnten, eine Konsolidierungstherapie über 2 weitere Zyklen (à 28 Tage) der jeweiligen zugeteilten Therapieregime (D-VTd bzw. VTd). Der primäre Endpunkt des Teils 1 war das stringente vollständige Ansprechen (sCR) nach Abschluss der Konsolidierungstherapie. Dieser Endpunkt wurde 100 Tage nach Stammzelltransplantation bzw. direkt nach dem Ende der Konsolidierungstherapie erhoben, je nachdem was später eintrat. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte des Teils 1 waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

- Teil 2 – Erhaltungstherapie:

Für die Erhaltungstherapie im Teil 2 der Studie CASSIOPEIA wurden die Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt 100 Tage nach Stammzelltransplantation mindestens ein partielles Ansprechen gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) zeigten, nach Beenden der Konsolidierungstherapie im Verhältnis 1:1 randomisiert und für maximal 2 Jahre entweder einer Behandlung mit einer Daratumumab Monotherapie zugeteilt oder ohne weitere Behandlung beobachtet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Induktionstherapie (D-VTd vs. VTd) und Tiefe des Ansprechens nach der Induktions- und Konsolidierungstherapie (gemäß Minimal residual Disease [MRD] Status und Ansprechen nach Konsolidierung). Der primäre Endpunkt dieses Teil 2 der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Dieser Teil der Studie ist noch laufend.

Nachbeobachtung

Patientinnen und Patienten, die die Behandlung beendeten, werden bis zu 5 Jahre nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient Teil 2 der Behandlungsphase begonnen hat oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem 350 Todesfälle eingetreten sind, beobachtet.

Datenschnitte

In der Studie CASSIOPEIA waren 2 primäre Analysen geplant, je 1 für Teil 1 und Teil 2 der Behandlungsphase. Die primäre und finale Analyse des Teils 1 sollte zum Zeitpunkt erfolgen, zu dem alle Patientinnen und Patienten entweder die Bewertung des Ansprechens 100 Tage nach Stammzelltransplantation durchlaufen hatten oder die Behandlung zu diesem Zeitpunkt abgebrochen hatten. Der Datenschnitt für diese Analyse war der 19.06.2018. Die primäre Analyse des Teils 2 soll nach 390 Ereignissen zum PFS durchgeführt werden. Ein finaler Datenschnitt ist zum Ende der Studie geplant, wenn ca. 350 Todesfälle eingetreten sind oder

ca. 5 Jahre nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient Teil 2 der Behandlungsphase begonnen hat.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in Teil 2 der Studie CASSIOPEIA nicht umgesetzt

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender ASZT, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid festgelegt. In Teil 1 der Studie CASSIOPEIA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einschließlich der ASZT im Vergleichsarm umgesetzt. Die anschließende Erhaltungstherapie ist Gegenstand des Teils 2 der Studie. Hier wird nach einer erneuten Randomisierung der Patientinnen und Patienten Daratumumab in Monotherapie eingesetzt bzw. die Patientinnen und Patienten ohne Therapie beobachtet. Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme aus Teil 1 erhalten somit im Teil 2 der Studie entweder Daratumumab oder keine weitere Behandlung, zudem ist die ursprüngliche randomisierte Zuteilung durch die erneute Randomisierung nicht mehr erhalten. In der Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid somit nicht umgesetzt. Teil 2 der Studie eignet sich daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in der Erhaltungstherapie.

Vom pU vorgelegte Auswertungen

Der pU zieht zur Ableitung eines Zusatznutzens Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason die primäre Analyse des Teil 1 der Behandlung in der Studie CASSIOPEIA heran. Dieser Teil der Behandlung deckt jedoch nicht die gesamte Therapie im Anwendungsgebiet ab. Für neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT eine geeignete Therapie ist, besteht eine Erstlinientherapie aus einer Induktionstherapie, Hochdosistherapie mit ASZT, ggf. Konsolidierung und Erhaltungstherapie [7-9]. Diese Therapien lassen sich nicht isoliert betrachten, sondern sind als 1 Therapielinie anzusehen und nicht als aufeinanderfolgende Therapielinien [7,8,10]. Teil 1 der Studie CASSIOPEIA stellt daher nicht die vollständige Erstlinientherapie dar und die Betrachtung der Ergebnisse ohne Erhaltungstherapie und weitere Nachbeobachtung ist nicht sachgerecht. In Teil 1 der Studie CASSIOPEIA zeigen sich zwar statistisch signifikante Effekte sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber einer Behandlung mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason. Beispielsweise zeigt sich ein Vorteil beim primären Endpunkt stringentes vollständiges Ansprechen (sCR) 100 Tage nach Stammzelltransplantation (definiert nach Kriterien der IMWG [10,11]), der für die Zulassung von Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet ausschlaggebend war. Es ist jedoch unklar, inwiefern sich diese Vor- und Nachteile auf patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel das Gesamtüberleben, langfristig für die Patientinnen und Patienten auswirken. Vor diesem Hintergrund hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen der Zulassung zusätzlich Ergebnisse aus Teil 2 der Studie angefordert. In seinem Dossier legt der pU Ergebnisse dieses Datenschnitts aus Teil 2 der Studie zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS)

und Zeit bis zur Krankheitsprogression ergänzend vor. Da Teil 2 der Studie CASSIOPEIA jedoch nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid (als Erhaltungstherapie) abzuleiten, sind die Ergebnisse des zusätzlichen Datenschnitts nicht verwertbar.

Weitere Limitationen der Studie CASSIOPEIA

Ausschluss von Patientinnen und Patienten > 65 Jahre

In die Studie CASSIOPEIA wurden Patientinnen und Patienten mit einem maximalen Alter von 65 Jahren und einem ECOG-PS von 0, 1 oder 2 eingeschlossen. Wichtige Kriterien für die Eignung einer ASZT sind das biologische Alter mit guten Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbiditäten [7]. Grundsätzlich stellt das chronologische Alter allein somit keinen limitierenden Faktor zur Bewertung, ob eine ASZT eine geeignete Therapieoption ist, dar [8,9]. Vielmehr basiert diese Entscheidung auf dem Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten. Eine Aussage zur Beantwortung der Fragestellung für die Patientinnen und Patienten über 65 Jahre wäre somit unabhängig von der grundsätzlichen Eignung der Studie CASSIOPEIA nicht möglich.

Dosierungsregime

Die Dosierung von Thalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Fachinformation zu Bortezomib beschrieben [12]. Danach soll Thalidomid im 1. Zyklus von täglich 50 mg in Woche 1 und 2 auf 100 mg in Woche 3 und 4 gesteigert. Ab Zyklus 2 wird, falls verträglich, die Dosis auf 200 mg erhöht. In der Studie CASSIOPEIA hingegen erhielten die Patientinnen und Patienten in allen Zyklen eine Dosis von 100 mg. Die Dosis von Thalidomid ist damit in der Studie insgesamt geringer als in der Fachinformation vorgegeben wird.

Auch die Dosierung von Dexamethason in Kombination mit Bortezomib und Thalidomid ist in der Fachinformation zu Bortezomib beschrieben [12]. Demnach sollen 40 mg Dexamethason in allen Zyklen an den Tagen 1, 2, 3, 4 sowie an den Tagen 8, 9, 10, 11 gegeben werden. In der Studie CASSIOPEIA hingegen erhielten die Patientinnen und Patienten in Zyklus 1 und 2 jeweils 40 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23. In Zyklus 3 und 4 erhielten die Patientinnen und Patienten 40 mg an Tag 1 und 2 und danach 20 mg an den Tagen 8, 9, 15 und 16. In Zyklus 5 und 6 wurden 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16 verabreicht. Auch für Dexamethason ist damit die Dosis in der Studie CASSIOPEIA insgesamt geringer als in der Fachinformation beschrieben ist.

Der pU gibt als Hauptgrund für dieses modifizierte Dosierungsregime die Vermeidung von auftretenden peripheren Neuropathien an und verweist auf Studien [13,14], die auf ein verbessertes Verträglichkeitsprofil bei gleicher Wirksamkeit hindeuten. In diesen Studien werden allerdings Wirkstoffkombinationen von Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber einer Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason bzw. gegenüber einer Wirkstoffkombination aus Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason und

Cyclophosphamid untersucht. Einen direkten Vergleich zwischen der zulassungsgemäßen Dosierung von Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason in Kombination mit gegenüber dem in der Studie CASSIOPEIA angewandten Dosierungsregime legt der pU nicht vor. Es bleibt daher unklar, ob die Wirksamkeit und Sicherheit des modifizierten Dosisregimes mit dem zulassungskonformen Dosisregime vergleichbar ist.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine Daten vor, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind. Dies ist dadurch bedingt, dass in der vom pU vorgelegten Studie CASSIOPEIA die Vergleichstherapie im Teil 2 der Studie (Erhaltungstherapie) nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Damit sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine vergleichenden Daten für die gesamte Therapiesequenz verfügbar.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT geeignet ist, hat der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes^c, gefolgt von ▪ einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von ▪ einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CASSIOPEIA wurden nur Patientinnen und Patienten bis maximal 65 Jahren eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten über 65 Jahre übertragen werden können.</p> <p>c. Bezüglich der Induktionstherapie besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason. Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die oben genannte Fragestellung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse der Studie CASSIOPEIA ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Daratumumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT geeignet sind, angewendet [15].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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

Schritt 1) Inzidenz des Plasmozytoms und der Plasmazellen-Neubildungen

Der pU legt für das Jahr 2020 die Inzidenz der Erkrankungen zugrunde, die unter dem Code C90 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) zusammengefasst sind (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen). Dazu zieht er zunächst die Prognosen der Neuerkrankungen für das Jahr 2018 aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2013 / 2014“ des Robert Koch-Instituts (RKI) heran [16]. Es werden 7000 Neuerkrankungen prognostiziert. Für die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2020 schätzt der pU zunächst eine mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz. Um der Unsicherheit Rechnung zu tragen, verwendet er dazu zum einen die Anzahlen zur Inzidenz mit der Diagnose ICD-10 C90 des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI im Zeitraum von 2009 bis 2014 und zum anderen die entsprechenden Anzahlen im Zeitraum von 2004 bis 2014 [17]. Somit ermittelt er eine Spanne zur jährlichen Steigerungsrate in Höhe von 0,38 % bis 1,36 %.

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

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

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom

Ausgehend von Daten mehrerer Landeskrebsregister gibt der pU einen Anteil der Erkrankung multiples Myelom (ICD-10 C90.0) von 98,09 % an und überträgt diesen auf alle Erkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 [18]. Es ergeben sich laut pU 6919 bis 7054 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom für das Jahr 2020.

Schritt 3) therapiebedürftige Patientinnen und Patienten

3a) Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplem Myelom (Smouldering multiple myeloma, SMM) sind nicht Teil der Zielpopulation, da diese zunächst nicht behandlungsbedürftig sind. Den Anteil dieser Patientengruppe an der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 quantifiziert der pU mit 8 % bis 15 % und verweist auf verschiedene Dossierbewertungen [19-22] sowie aktuellere Publikationen mit Daten aus Schweden und den USA [23,24].

3b) Patientinnen und Patienten mit SMM können jedoch zu einem späteren Zeitpunkt durch Progression zu einem multiplen Myelom behandlungsbedürftig werden. Um den Anteil dieser Patientengruppe zu bestimmen, zieht der pU eine Publikation zu einer Datenerhebung eines amerikanischen Krankenhauses heran [25]. Es wurden Daten von 421 Patientinnen und Patienten ausgewertet, die zwischen 2003 und 2015 mit SMM diagnostiziert wurden und gleichzeitig die aktuellen Kriterien zu SMM der International Myeloma Working Group von 2014 erfüllten. Die Autoren weisen das Risiko einer Krankheitsprogression im 1. Jahr mit 18 %, annähernd 10 % pro Jahr für die nächsten 3 Jahre und ca. 4 % pro Jahr für die folgenden Jahre bis 10 Jahre nach Diagnose aus. Der pU berechnet mithilfe dieser Angaben einen kumulierten Anteil von 53,21 % über 10 Jahre, in dem das SMM zu einem multiplen Myelom progrediert. Im Umkehrschluss werden laut pU 46,79 % der Patientinnen und Patienten mit SMM nicht behandlungsbedürftig.

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

Schritt 4) zum Therapiebeginn lebende Patientinnen und Patienten

Die Datenbasis für die Schätzung dieses Anteils bildet die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin, die Krankenkassendaten von circa 4 Millionen Versicherten aus 70 verschiedenen Krankenkassen enthält [26]. Es wurden anhand des ICD-10-Codes C90.0 alle neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten Diagnose multiples Myelom im stationären oder im ambulanten Bereich ermittelt. Die Analyse erfolgte in einem Analysezeitraum von 2013 bis 2014. Zur Prüfung, ob es sich um eine Erstdiagnose handelt, wurde ein individueller Vorbeobachtungszeitraum von 8 Quartalen gewählt.

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

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

Anhand der in Schritt 4) beschriebenen Krankenkassendaten-Analyse [26] werden Patientinnen und Patienten ermittelt, die innerhalb von 2 Jahren nach der Erstdiagnose therapiert wurden (39,3 %). Diese Gruppe unterteilt sich in 3 Untergruppen:

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

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

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

Durch Übertragung des Anteils von 34,16 % auf die Patientenpopulation aus Schritt 4 resultieren 2054 bis 2168 neu erkrankte therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die für eine ASZT geeignet sind.

Der pU zieht zum Vergleich die Anzahl der tatsächlich durchgeführten Stammzelltransplantationen aus dem Jahresbericht 2018 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen heran [28]. Darin wird von 2052 ASZT beim multiplem Myelom im Jahr 2018 berichtet.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2013 [27]

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

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 87,7 % [29,30] ermittelt der pU abschließend 1802 bis 1901 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

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

zu Schritt 1) Es liegt ein aktueller Bericht „Krebs in Deutschland 2015 / 2016“ des RKI vor [31]. Den dort aufgeführten Daten liegt nun ein anderes Schätzverfahren zugrunde. Es wird mit der Diagnose ICD-10 C90 für das Jahr 2020 eine höhere Anzahl von 7600 Neuerkrankungen prognostiziert als vom pU veranschlagt.

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

zu Schritt 3) Im Abgleich mit einem vorherigen Verfahren berücksichtigt der pU nun auch Patientinnen und Patienten mit SMM, deren Erkrankung zu einem multiplen Myelom progrediert [32]. Dies ist nachvollziehbar. Im kumulierten Anteil, der sich auf die Progression des SMM zu einem multiplen Myelom innerhalb von 10 Jahren bezieht und vom pU über Wahrscheinlichkeiten geschätzt wird, ist nicht berücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten innerhalb dieses Zeitraums versterben können. Zudem ist die Übertragbarkeit des Anteils auf den deutschen Versorgungskontext fraglich. Daher ist der Anteil mit Unsicherheit verbunden.

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

Zusammenfassung der Bewertung

Es ergibt sich eine etwas höhere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, falls die aktuelle und höhere Fallzahl zur Prognose der Inzidenz mit der Diagnose ICD-10 C90 in Höhe von 7600 für das Jahr 2020 [31] für die Herleitung bei Erhaltung der einzelnen Anteilswerte des pU zugrunde gelegt wird.

Mit den Anzahlen der Ersttransplantationen bei multiplen Myelom aus dem Deutschen Stammzellregister ist ein Abgleich der vom pU hergeleiteten Anzahl der Patientinnen und

Patienten in der GKV-Zielpopulation möglich, sodass diese abschließend in einer plausiblen Größenordnung liegt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

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

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

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

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

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

Der pU liefert Angaben zu Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Laut Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA besteht bezüglich der Induktionstherapie eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason.

Der pU stellt für die Induktionstherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten für folgende Kombinationstherapien dar: Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason sowie Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason sowie Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Die Angaben des pU zu Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason sowie Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason werden nicht bewertet, da diese Kombinationstherapien in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

Der pU weist die von ihm ermittelten Kosten für eine Hochdosistherapie mit Melphalan, für eine ASZT und für eine Erhaltungstherapie ausschließlich für die zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Es ist zu beachten, dass auch bei der zu bewertenden Therapie Kosten für eine Hochdosischemotherapie und ASZT anfallen. Es wird davon ausgegangen, dass bei der zu bewertenden Therapie ebenfalls Kosten für eine Erhaltungstherapie entstehen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die zu bewertende Therapie Daratumumab und dessen Kombinationspartner unterteilt sich laut Fachinformation von Daratumumab in a) eine Induktionsphase vor der Hochdosischemotherapie und ASZT und b) eine Konsolidierungsphase nach der ASZT [15]. Die Induktionsphase besteht aus 4 4-wöchigen Zyklen, die Konsolidierungsphase aus 2 4-wöchigen Zyklen. Der pU bestimmt somit korrekt insgesamt 6 4-wöchige Zyklen.

Die Kombinationstherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason wird laut Fachinformation von Bortezomib als Induktionsbehandlung angewendet [12]. Diese besteht aus 4-wöchigen Zyklen. Aus der Tabelle 4 der Fachinformation zur Dosierung lassen sich 4 Zyklen entnehmen. Hinweise der Fachinformation zur Behandlungsdauer ergeben sich zusätzlich aus folgenden Ausführungen: „Es wird empfohlen, dass Patienten, die mindestens teilweise ansprechen, 2 weitere Zyklen erhalten“ sowie „Patienten, die nach 4 Zyklen mindestens ein teilweises Ansprechen erreichen, können bis zu 6 Zyklen erhalten“. Der pU geht von 6 4-wöchigen Zyklen aus. Eine Spanne zur Behandlungsdauer von 4 bis 6 Zyklen wäre mithilfe der Hinweise aus der Fachinformation angemessener.

Die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid wird laut Fachinformation bis zur Progression der Erkrankung oder Unverträglichkeit fortgesetzt [33]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Die Kosten für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid betrachtet der pU zeitlich getrennt von den Kosten der vorausgehenden Behandlungen. Er stellt sie für ein 1. Behandlungsjahr und je Folgejahr dar. In Abhängigkeit der Dauer der vorausgehenden Behandlungen könnten die Kosten der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid im selben Jahr und / oder in einem anderen Jahr wie diese anfallen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen größtenteils den Fachinformationen [12,15,33]. Dexamethason wird vor der 1. Infusion mit Daratumumab laut Fachinformation von Daratumumab intravenös verabreicht [15]. Zusätzlich weist die Fachinformation von Daratumumab für die Dosis und das Schema von Dexamethason auf Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ hin [15]. Dort wird ausgeführt, dass in der entsprechenden Studie Dexamethason an den Tagen der Infusion mit Daratumumab intravenös verabreicht wurde. Der pU geht bei der Kostenberechnung von Dexamethason durchgehend von einer oralen Gabe aus.

Der Verbrauch von Daratumumab richtet sich nach dem Körpergewicht, der von Bortezomib nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [34].

Dexamethason als Teil der Kombinationstherapie von Daratumumab wird anfänglich mit 40 mg und später mit 20 mg dosiert [15]. Der pU legt Tabletten zu je 40 mg zugrunde und erreicht die Zieldosis von 20 mg mittels einer Teilung dieser Tabletten. Neben den Tabletten mit 40 mg stehen ebenfalls Tabletten mit 20 mg zur Verfügung.

Für Thalidomid als Teil der Kombinationstherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt die anfängliche Dosis 50 mg und wird „nur bei Verträglichkeit von 50 mg ab Woche 3 des Zyklus 1 auf 100 mg und bei Verträglichkeit von 100 mg ab Zyklus 2 auf 200 mg ab Zyklus 2 erhöht“ [12]. Der pU legt die Dosiserhöhungen für seine Berechnungen zugrunde. Hier wäre die Ausweisung einer Spanne mit den ebenfalls möglichen niedrigeren Dosen angebrachter.

Die empfohlene Initialdosis von Lenalidomid als Erhaltungstherapie beträgt 10 mg 1-mal täglich an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen [33]. Laut Fachinformation kann die Dosis nach 3 Zyklen auf 15 mg 1-mal täglich erhöht werden. Der pU errechnet einen Verbrauch mit anfänglich 10 mg Lenalidomid und mit der sich anschließenden möglichen erhöhten Dosis von 15 mg. Hier wäre die Ausweisung einer Spanne mit der ebenfalls möglichen fortlaufenden Dosis von 10 mg angebrachter.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2020 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sämtliche Apotheken- und Herstellerrabatte.

Zur Kostenbestimmung der Hochdosischemotherapie und der ASZT verwendet der pU entsprechende OPS-Codes und ICD-Codes. Mit dem Webgrouper der Diagnosis-Related-

Group(DRG)-Research Group zum Datenstand des Jahres 2019 [35] ermittelt der pU anschließend 2 German-DRGs (G-DRG):

- A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation) und
- A15D (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme, ohne Stammzellboost).

Er weist dafür entsprechende Kosten in Höhe von 4073,17 € und 17 086,76 € aus. Es können sich abweichende Kosten für das Jahr 2020 durch eine Anpassung des Basisfallwerts und der Bewertungsrelation ergeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU erläutert, dass er ausschließlich die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe zur Herstellung parenteraler Lösungen ergeben, als sonstige GKV-Leistungen aufführt. Die ausgewiesenen Kosten dafür sind bei den vom pU veranschlagten Anzahlen der Zyklen plausibel.

Aus den Fachinformationen lassen sich zusätzlich notwendige GKV Leistungen entnehmen, wie z. B. die Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum bei Daratumumab [15]. Diese führt der pU nicht auf.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 133 320,95 €. Die Jahrestherapiekosten bestehen aus in der Größenordnung plausiblen Arzneimittelkosten und plausiblen Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind vernachlässigt. Es fallen zusätzlich Kosten für eine Hochdosischemotherapie und ASZT an. Es wird davon ausgegangen, dass ebenfalls zusätzlich Kosten für eine Erhaltungstherapie anfallen.

Der pU ermittelt für die zweckmäßige Vergleichstherapie Jahrestherapiekosten für Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason, die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließender ASZT und die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Sie basieren auf 6 Zyklen und sind als Obergrenze plausibel. Eine Berechnung der Kosten mithilfe einer Spanne von 4 bis 6 Zyklen und mithilfe einer Spanne zur Dosierung von Thalidomid wäre angemessener. Es können sich abweichende Kosten für die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließender ASZT für das Jahr 2020 durch eine Anpassung des Basisfallwerts und der Bewertungsrelation ergeben. Die Jahrestherapiekosten für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid sind als Obergrenze basierend auf der in der

Fachinformation angegebenen höheren Dosierung in der Größenordnung plausibel [33]. Die Ausweisung der Kosten basierend auf einer Spanne zur Dosierung wäre angemessener. Zudem betrachtet der pU die Kosten für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zeitlich getrennt von den Kosten der vorausgehenden Behandlungen. Er stellt sie für ein 1. Behandlungsjahr und je Folgejahr dar. In Abhängigkeit der Dauer der vorausgehenden Behandlungen könnten die Kosten der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid im selben Jahr und / oder in einem anderen Jahr wie diese anfallen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine konkreten Angaben zu den Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

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

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind vernachlässigt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen zusätzlich Kosten für eine Hochdosischemotherapie und ASZT an. Es wird davon ausgegangen, dass ebenfalls zusätzlich Kosten für eine Erhaltungstherapie anfallen.

Die Jahrestherapiekosten für Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Sie basieren auf 6 Zyklen und sind als Obergrenze plausibel. Eine Berechnung der Kosten mithilfe einer Spanne von 4 bis 6 Zyklen und mithilfe einer Spanne zur Dosierung von Thalidomid wäre angemessener. Es können sich abweichende Kosten für die Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender ASZT für das Jahr 2020 durch eine Anpassung des Basisfallwerts und der Bewertungsrelation ergeben. Die Jahrestherapiekosten für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid sind als Obergrenze basierend auf der in der Fachinformation angegebenen höheren Dosierung in der Größenordnung plausibel [33]. Die Ausweisung der Kosten basierend auf einer Spanne zur Dosierung wäre angemessener. In Abhängigkeit der Dauer der vorausgehenden Behandlungen könnten die Kosten der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid im selben Jahr und / oder in einem anderen Jahr wie diese anfallen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes^c, gefolgt von ▪ einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von ▪ einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CASSIOPEIA wurden nur Patientinnen und Patienten bis maximal 65 Jahren eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten über 65 Jahre übertragen werden können.</p> <p>c. Bezüglich der Induktionstherapie besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason. Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	1802 bis 1901	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
zu bewertende Therapie			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	133 320,95 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind vernachlässigt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen zusätzlich Kosten für eine Hochdosistherapie und ASZT an. Es wird davon ausgegangen, dass ebenfalls zusätzlich Kosten für eine Erhaltungstherapie anfallen.
zweckmäßige Vergleichstherapie^c			
<i>Induktionstherapie^d:</i>	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist		
Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason		39 644,87 ^b	Die Jahrestherapiekosten basieren auf 6 Zyklen und sind als Obergrenze plausibel. Eine Berechnung der Kosten mithilfe einer Spanne von 4 bis 6 Zyklen und mithilfe einer Spanne zur Dosierung von Thalidomid wäre angemessener.
<i>oder</i>			
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason		15 032,40 ^b	Die Bewertung der Angaben entfällt.
<i>gefolgt von:</i>			
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende ASZT		21 159,93	Es können sich abweichende Kosten für das Jahr 2020 durch eine Anpassung des Basisfallwerts und der Bewertungsrelation ergeben.

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
<i>gefolgt von:</i>			
Erhaltungstherapie mit Lenalidomid	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	1. Behandlungsjahr: 120 455,14 ^e je Folgejahr: 121 859,47 ^e	Die Jahrestherapiekosten sind als Obergrenze basierend auf der in der Fachinformation angegebenen höheren Dosierung in der Größenordnung plausibel [33]. Die Ausweisung der Kosten basierend auf einer Spanne zur Dosierung wäre angemessener. Zudem betrachtet der pU die Kosten für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zeitlich getrennt von den Kosten der vorausgehenden Behandlungen. In Abhängigkeit der Dauer der vorausgehenden Behandlungen könnten die Kosten der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid im selben Jahr und / oder in einem anderen Jahr wie diese anfallen.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>c. eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid:</p> <p>d. Laut Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA besteht bezüglich der Induktionstherapie eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason. Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen und wird daher nicht bewertet.</p> <p>e. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschnitt; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Indikationen:

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

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

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

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

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Janssen Research & Development. Study of daratumumab (JNJ-54767414 [HuMax CD38]) in combination with bortezomib (VELCADE), thalidomide, and dexamethasone (VTd) in the first line treatment of transplant eligible subjects with newly diagnosed multiple myeloma: Cassiopeia; study 54767414MMY3006; clinical study report; part 1 [unveröffentlicht]. 2019.
3. Janssen Cilag. Study of daratumumab (JNJ-54767414 [HuMax CD38]) in combination with bortezomib (VELCADE), thalidomide, and dexamethasone (VTd) in the first line treatment of transplant eligible subjects with newly diagnosed multiple myeloma: Cassiopeia; study 54767414MMY3006; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2020.
4. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394(10192): 29-38.
5. Intergroupe Francophone du Myelome. Study of daratumumab in combination with bortezomib (Velcade), thalidomide, and dexamethasone (VTD) in the first line treatment of transplant eligible subjects with newly diagnosed multiple myeloma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15.
6. Intergroupe Francophone du Myelome. A study to evaluate daratumumab in transplant eligible participants with previously untreated multiple myeloma (cassiopeia): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.10.2019 [Zugriff: 11.03.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541383>.
7. Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kortüm M et al. Multiples Myelom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 05.2018 [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@pdf-latest?filename=multiples-myelom.pdf>.
8. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019; 37(14): 1228-1263.
9. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv52-iv61.

10. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117(18): 4691-4695.
11. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467-1473.
12. Janssen. Fachinformation; VELCADE 3,5 mg: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 02.2017 [Zugriff: 12.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008387>.
13. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016; 127(21): 2569-2574.
14. Ludwig H, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, Hajek R et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone, with or without cyclophosphamide, for patients with previously untreated multiple myeloma: 5-year follow-up. *Br J Haematol* 2015; 171(3): 344-354.
15. Janssen. Darzalex 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2020 [Zugriff: 27.02.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_11.pdf?_blob=publicationFile.
17. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage zur Inzidenz des Plasmozytoms [online]. [Zugriff: 30.04.2019]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
18. Janssen-Cilag. Janssen Cilag: Berechnung der Zielpopulation. 2020.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-42 [online]. 23.12.2015 [Zugriff: 18.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 351). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib (multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G16-11 [online]. 27.10.2016 [Zugriff: 27.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 452). URL: https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-16 [online]. 25.02.2016 [Zugriff: 25.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 367). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-66 [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 698). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-66_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
23. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. *N Engl J Med* 2013; 369(18): 1762-1765.
24. Ravindran A, Bartley AC, Ashrani AA, Gonsalves WI, Hashmi SK, Kapoor P et al. Prevalence and survival of smoldering multiple myeloma in the US: analysis using a national dataset. *J Clin Oncol* 2016; 34(15 Suppl): 8035-8035.
25. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J* 2018; 8(6): 59.
26. Xcenda. Analyse von neudiagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Endbericht Version 1.2. 2018.
27. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 [online]. [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2013.pdf>.
28. DRST. Deutsches Register für Stammzelltransplantation e.V. Jahresbericht 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <http://www.drst.de/drst/download/jb2018.pdf>.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2019 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf.
30. Statistisches Bundesamt. 2018; Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011; Stand: 30.09.2018 [online]. [Zugriff: 02.05.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

31. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
32. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.09.2018 [Zugriff: 09.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/402/#dossier>.
33. Celgene. Revlimid Hartkapseln: Fachinformation [online]. 12.2019 [Zugriff: 27.02.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
34. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.
35. D. R. G. Research Group. Diagnosen [online]. [Zugriff: 23.01.2020]. URL: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_diagnosen&view=diagnosen&Itemid=106.

Anhang A – Studie CASSIOPEIA

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CASSIOPEIA	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unvorbehandelte Erwachsene (18–65 Jahren) mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosis-chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet ist^b ▪ ECOG-PS ≤ 2 	<u>Teil 1:</u> D-VTd (N = 543) VTd (N = 542) <u>Teil 2^c:</u> D-VTd (N = 458) VTd (N = 428) jeweils re-randomisiert 1:1 in Daratumumab Monotherapie und Beobachtung ohne Therapie	Screening: 28 Tage Behandlungsphase: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teil 1: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Induktion: 4 Zyklen à 28 Tage ▫ autologe Stammzelltransplantation ▫ Konsolidierung: 2 Zyklen à 28 Tage ▪ Teil 2: Erhaltungstherapie mit Daratumumab Monotherapie oder Beobachtung ohne Therapie bis Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, maximal 2 Jahre Beobachtung: bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up, oder Studienende	111 Zentren in: Belgien, Frankreich und Niederlande 09/2015–laufend 1. Datenschnitt: 19.06.2018 (primäre und finale Analyse des Teil 1) 2. Datenschnitt: 01.05.2019 (auf Nachfrage EMA)	primär: sCR nach Konsolidierung (Teil 1), PFS (Teil 2) sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patienten müssen ein dokumentiertes multiples Myelom aufweisen, das die CRAB-Kriterien oder die Kriterien für myelom-definierende Biomarker erfüllt und eine messbare Erkrankung aufweisen</p> <p>c. Re-Randomisierung der Patientinnen und Patienten, die 100 Tage nach Transplantation mindestens ein partielles Ansprechen gemäß IMWG aufwiesen.</p> <p>CRAB: Hyperkalzämie (Hypercalcemia, C), Niereninsuffizienz (Renal failure, R), Anämie (Anemia, A), Knochenbeteiligung (Bone disease, B); D-Mono: Daratumumab-Monotherapie; D-VTd: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); IMWG: International Myeloma Working Group; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis; VTd: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention ^a	Vergleich ^a
CASSIOPEIA	<p>Daratumumab: <u>Induktionstherapie:</u> 16 mg/kg KG i. v. Zyklus 1-2: Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-4: Tag 1, 15 <u>Konsolidierungstherapie:</u> Zyklus 5-6: Tag 1, 15 + Bortezomib: 1,3 mg/m² KOF s. c. <u>Induktionstherapie:</u> Zyklus 1-4: Tag 1, 4, 8, 11 <u>Konsolidierungstherapie:</u> Zyklus 5-6: Tag 1, 4, 8, 11 (Wechsel auf 1-mal wöchentlich möglich) + Thalidomid: Zyklus 1-6: 100 mg oral täglich vor dem Schlafengehen + Dexamethason^b: <u>Induktionstherapie:</u> Zyklus 1-2: 40 mg oral Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 Zyklus 3-4: ▫ 40 mg oral Tag 1, 2 ▫ 20 mg oral Tag 8, 9, 15, 16 <u>Konsolidierungstherapie:</u> Zyklus 5-6: 20 mg oral Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 Zykluslänge: 28 Tage</p>	<p>Bortezomib: 1,3 mg/m² KOF s.c. <u>Induktionstherapie:</u> Zyklus 1-4: Tag 1, 4, 8, 11 <u>Konsolidierungstherapie:</u> Zyklus 5-6: Tag 1, 4, 8, 11 (Wechsel auf 1-mal wöchentlich möglich) + Thalidomid: Zyklus 1-6: 100 mg oral täglich vor dem Schlafengehen + Dexamethason: <u>Induktionstherapie:</u> Zyklus 1-2: 40 mg oral Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 Zyklus 3-4: ▫ 40 mg oral Tag 1, 2 ▫ 20 mg oral Tag 8, 9, 15, 16 <u>Konsolidierungstherapie:</u> Zyklus 5-6: 20 mg oral Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 Zykluslänge: 28 Tage</p>
	<p>autologe Stammzelltransplantation: <u>Stammzellmobilisierung:</u> 3 g/m² KOF Cyclophosphamid und G-CSF <u>Konditionierung:</u> 200 mg/m² KOF Melphalan (über 24-48 Stunden)</p>	

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention ^a	Vergleich ^a
	<p>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol: 650–1000 mg i. v. oder oral bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion ▪ Antihistaminikum (H1-Rezeptorantagonist entsprechend dem Institutsstandard) bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion ▪ Montelukast 10 mg oral bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion am Tag 1 eines Zyklus, optional an allen anderen Tagen der Daratumumab-Infusion <p>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab (für Teil 1 und Teil 2): Für Studienteilnehmer mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminikum ▪ Kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum wie Salbutamol ▪ Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. inhalative Kortikosteroide, lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika, lang wirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten bei Asthma oder COPD) <p>Begleittherapie</p> <p>Erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Während der Studie konnten alle als notwendig erachteten Arzneimittel und Therapien zur unterstützenden Behandlung gegeben werden (Ausnahme: nicht erlaubte Begleitbehandlung, siehe unten) <p>Empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thromboseprophylaxe: Acetylsalicylsäure oder niedermolekulares Heparin ▪ Bisphosphonate (Fortführung bei bestehender Therapie; Beginn einer Behandlung nur bis Ende des ersten Zyklus erlaubt) ▪ Therapie zur Behandlung des Tumorlyse-Syndroms ▪ Infektionsprophylaxe (z. B. Pneumocystis carinii-Prophylaxe, Herpes Zoster-Prophylaxe) <p>Nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Myelomtherapien ▪ systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison/Tag oder einem Äquivalent) – außer bei infusionsbedingten Nebenwirkungen – und NSAR sollten mit Vorsicht gegeben werden 	
a.	<p>Angaben zu Intervention und Vergleich gelten nur für Teil 1 der Studie. Teil 2 untersucht nach erneuter Randomisierung Daratumumab in Monotherapie (16 mg/kg alle 8 Wochen bis Krankheitsprogression, maximal 2 Jahre) gegenüber Beobachtung ohne Therapie.</p>	
b.	<p>An den Tagen der Daratumumab-Infusion kann Dexamethason auch i. v. über 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion gegeben werden.</p>	
	<p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan</p>	

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

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

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