



IQWiG-Berichte – Nr. 1266

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

Dossierbewertung

Auftrag: A21-126
Version: 1.1
Stand: 16.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-126

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

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.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hans Josef von Lier.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Kranz
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdig

Schlagwörter

Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02252172

Keywords

Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02252172

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0	3
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	25
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	25
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	28
2.4.3 Ergebnisse	30
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	36
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	41
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	43
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	43
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	43
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	43
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	43
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	48
3.2.1 Behandlungsdauer	48
3.2.2 Verbrauch	48

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	50
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	50
3.2.6	Versorgungsanteile	51
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	52
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	52
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	53
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
5	Literatur	59
Anhang A	Suchstrategien.....	64
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven	65
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	78
Anhang D	Ergebnisse zur EQ-5D VAS (ergänzende Darstellung)	90
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	4
Tabelle 3: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	19
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	21
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	24
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	26
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	29
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	31
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	38
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.....	41
Tabelle 18: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	42
Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	43

Tabelle 20: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	52
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	53
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	54
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	78
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	85
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	86
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	88
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	90

Abbildungsverzeichnis

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

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	75
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs)	76
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs)	76
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs)	77
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (erstmalige Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)	91
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosen)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information ¹
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging-System
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PFS	progressionsfreies Überleben
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smouldering multiple Myeloma (schwelendes multiples Myelom)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

¹ Anmerkung der Redaktion: Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und wesentliche Funktionseinheiten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.02.2020 übermittelt. Der pU hat am 06.07.2021 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt [1]. Die Neubewertung bezieht sich auf den 3. Datenschnitt der Studie MAIA mit neuen Erkenntnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben.

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [2]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 16.02.2022 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 22.12.2021. Folgende Änderungen sind in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Entgegen der ursprünglich gemachten Angaben in Tabelle 11 (Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien) sowie im zugehörigen Textabschnitt in Version 1.0, handelt es sich bei den dargestellten Folgetherapien nicht um die jeweils 1. Folgetherapie, sondern um alle Folgetherapien. Dies führt zu einer Anpassung der Tabelle 11 sowie des zugehörigen Textabschnitts unterhalb der Tabelle.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2021 übermittelt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.02.2020 übermittelt. Der pU hat am 06.07.2021 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Neubewertung bezieht sich auf den 3. Datenschnitt der Studie MAIA mit neuen Erkenntnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben.

Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

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

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

Studienpool und Studiendesign

Studie MAIA

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

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

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlichen Erkenntnisse wird der aktuellste Datenschnitt vom 19.02.2021 herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie MAIA als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die Ergebnisse mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs (operationalisiert als Common Terminology Criteria for

Adverse Event [CTCAE]-Grad ≥ 3) für alle Endpunkte jeweils als hoch verzerrt eingestuft. Zudem liegt aufgrund der Unsicherheit des unklaren Anteils der Patientinnen und Patienten der Studie MAIA, für die eine ASZT geeignet ist, eine reduzierte Aussagesicherheit vor. Es können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

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

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Skalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Skalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

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

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)

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

Schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Die vom pU für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Die den Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden symptomatischen Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst.

Weitere spezifische UEs

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben und beim Symptom Schmerzen, jeweils von beträchtlichem Ausmaß. Des Weiteren ergibt sich ein Zusatznutzen bei 2 von 6 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils mit dem Ausmaß gering, sowie 2 spezifischen UEs mit dem Ausmaß beträchtlich.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (Gesamtrate der schweren UEs mit beträchtlichem Ausmaß sowie 4 spezifische UEs mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß).

In der Gesamtschau stehen somit positive Effekte in 4 Endpunktkategorien, davon 3 mit Ausmaß beträchtlich, negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß gegenüber. Insgesamt überwiegen die positiven Effekte.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid 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 nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

2.2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

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

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

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

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 07.09.2021)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 07.09.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 10.09.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 06.08.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 14.10.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
54767414MMY3008 (MAIA ^d)	ja	ja	nein	ja [4-7]	ja [8,9]	ja [10-15]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Die Studie MAIA wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Nichteignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für eine ASZT. Aufgrund dieser Unsicherheiten können auf Basis der Studie MAIA maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.2). Dies wird in den folgenden Abschnitten begründet.

Eignung der autologen Stammzelltransplantation für die Studienpopulation

Für die Studie MAIA ist unklar, ob es sich bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wie im Anwendungsgebiet vorgesehen tatsächlich um Patientinnen und Patienten handelt, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht infrage kommt. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie wurde eine ASZT für Patientinnen und Patienten als nicht geeignet angesehen, die jünger als 65 Jahre alt waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder mindestens 65 Jahre alt waren. Zum Zeitpunkt der Studienplanung waren diese Kriterien geeignet, um die fehlende Indikation für eine ASZT zu operationalisieren. Allerdings haben sich die Kriterien zur Beurteilung der Eignung einer ASZT für Patientinnen und Patienten im Studienverlauf geändert. Wichtiger als das chronologische

Alter wird seitdem das biologische Alter bei gutem Allgemeinzustand eingeschätzt [16-19]. Eine obere Altersgrenze für die Durchführung einer ASZT ist schwer zu definieren. Vielmehr ist die Eignung für eine ASZT patientenindividuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten und der Organfunktion einzuschätzen.

Demzufolge ist es unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien nicht sachgerecht, Patientinnen und Patienten allein aufgrund ihres chronologischen Alters (≥ 65 Jahre) als nicht geeignet für eine ASZT anzusehen, so wie es in der Studie MAIA definiert wurde. Das gewählte Einschlusskriterium Alter ≥ 65 Jahren (ohne weitere Betrachtung des Allgemeinzustands) führt möglicherweise dazu, dass Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, für die noch eine ASZT infrage gekommen wäre und die damit nicht der Population des zu bewertenden Anwendungsgebiets entsprechen. Auch die European Medicines Agency (EMA) forderte im Zulassungsprozess weitere Daten (unerwünschte Ereignisse [UEs]) zu 1 post hoc definierten Teilpopulation an, deren Merkmale weitgehend gegen die Eignung einer ASZT als Therapieoption sprechen: Alter ≥ 75 Jahre und Alter 65 bis 74 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten und / oder eingeschränktem Allgemeinzustand (z. B. Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status[ECOG-PS] = 2) [20]. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden daraufhin vom pU post hoc folgende 2 Teilpopulationen definiert:

- Teilpopulation 1
 - Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder
 - Alter 65 bis 69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder
 - Alter ≥ 70 Jahre
- Teilpopulation 2
 - Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder einem ECOG-PS = 2 oder
 - Alter 65 bis 74 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder
 - Alter ≥ 75 Jahre

Vom pU für die Nutzenbewertung vorgelegte Populationen

Wie bereits im Dossier zur vorangegangenen Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [13] legt der pU im Dossier der vorliegenden Bewertung für die Studie MAIA erneut Daten zur oben beschriebenen Teilpopulation 1 (nachfolgend entsprechend der Benennung des pU Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ genannt) vor. Diese Population umfasst 305 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 307 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (entspricht jeweils 83 % der Gesamtpopulation). Der pU zieht die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MAIA für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ betrachtet er im Rahmen der Subgruppenanalysen. Er begründet dies damit, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation vergleichbar seien mit denen der Teilpopulation und sich darüber hinaus keine Effektunterschiede in der Subgruppenanalyse („ASZT geeignet“ vs. „ASZT nicht geeignet“)

zeigten. Zusätzlich greift der pU auf Analysen von deutschen Versorgungsdaten zurück, um zu prüfen, ob die Studienpopulation auch nach aktuellen Kriterien noch als nicht geeignet für eine ASZT einzuschätzen ist [21,22]. Basierend auf diesen Daten kommt der pU zu dem Schluss, dass der Anteil an der Studienpopulation der Studie MAIA, für den möglicherweise doch eine ASZT infrage käme, in einer Größenordnung von 6 % bis 15 % liege.

Das gewählte Vorgehen des pU zur Operationalisierung der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ ist nachvollziehbar. Dennoch ist sowohl die Teilpopulation als auch die Gesamtpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die Unsicherheit in der Definition der Population, für die eine ASZT nicht geeignet ist, wird auch dadurch deutlich, dass im Zulassungsverfahren Daten für 2 Teilpopulationen mit unterschiedlichen Kriterien der ASZT-Nichteignung betrachtet wurden (siehe oben). Gemäß Empfehlungen in Leitlinien müsste die Einschätzung einer ASZT-Nichteignung patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen. Dies wurde in der Studie MAIA in dieser Form nicht vorgenommen und entsprechende Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln (z. B. aufgrund fehlender Angaben zu vorliegenden Komorbiditäten). Ein Vergleich der Ergebnisse der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ mit denen der Gesamtpopulation zum jetzt neu vorliegenden 3. Datenschnitt zeigt jedoch, analog zum 2. Datenschnitt [13], dass die Größe des Effekts für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich ist. Auch die EMA basiert ihre Empfehlung zur Zulassung nur auf Basis der Gesamtpopulation [23]. Die Nutzenbewertung erfolgt daher analog zum Vorgehen des pU auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation. Allerdings führt die Unsicherheit des unklaren Anteils der Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT im Behandlungsverlauf eine potenzielle Therapieoption darstellt, dazu, dass maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. In den folgenden Abschnitten werden ausschließlich die Charakteristika und die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt. Da sich aus den Ergebnissen der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung ergeben, wird auf eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum 3. Datenschnitt verzichtet. Die Ergebnisse der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ finden sich im Modul 4 A des pU.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MAIA	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, - die nicht für eine Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation infrage kommen (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre sofern bedeutende Komorbiditäten vorliegen), - ECOG-PS ≤ 2	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (N = 368) Lenalidomid + Dexamethason (N = 369)	<u>Screening</u> : ≤ 21 Tage vor Randomisierung <u>Behandlung</u> : bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende ^b <u>Beobachtung</u> ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende ^b	176 Studienzentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Schweden, USA 03/2015–laufend 1. Datenschnitt: 24.09.2018 2. Datenschnitt: 10.06.2019 3. Datenschnitt: 19.02.2021	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Die Studie endet nach 330 Todesfällen oder 7 Jahre nachdem der letzte Patient / die letzte Patientin randomisiert wurde c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vor dem Eintreten der Krankheitsprogression abbrechen, werden weiter beobachtet bis zur bestätigten Krankheitsprogression, nachfolgenden Myelomtherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Studienende oder Tod. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

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

Studie	Intervention	Vergleich
MAIA	Daratumumab: 16 mg/kg/KG i. v. ▪ Zyklus 1-2: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) ▪ Zyklen 3–6: alle 2 Wochen (Tag 1, 15) ▪ ab Zyklus 7: alle 4 Wochen (Tag 1) + Lenalidomid: ab Zyklus 1, täglich (Tag 1–21) ▪ 25 mg oral bei Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ▪ 10 mg oral bei Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min + Dexamethason: ab Zyklus 1; wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) ▪ 40 mg/Woche bei ≤ 75-Jährigen ▪ 20 mg/Woche bei > 75-Jährigen oder Patientinnen oder Patienten mit BMI < 18,5 1 Zyklus entspricht jeweils 4 Wochen	Lenalidomid: ab Zyklus 1, täglich (Tag 1–21) ▪ 25 mg oral bei Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ▪ 10 mg oral bei Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min + Dexamethason: ab Zyklus 1; wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) ▪ 40 mg/Woche bei ≤ 75-Jährigen ▪ 20 mg/Woche bei > 75-Jährigen oder Patientinnen oder Patienten mit BMI < 18,5 1 Zyklus entspricht jeweils 4 Wochen
Therapieanpassungen ▪ Daratumumab: Dosisanpassungen sind nicht erlaubt^a ▪ Lenalidomid, Dexamethason: Die Dosierungen konnten gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll reduziert oder die Gabe abgebrochen werden. ▪ Patientinnen und Patienten, die eine einzelne Komponente des jeweiligen Therapieschemas abbrechen, können die Behandlung mit den übrigen Komponenten fortführen.		
Prämedikation vor Daratumumab ▪ Paracetamol 650–1000 mg i. v. oder oral ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin 25–50 mg i. v. oder oral, oder ein Äquivalent mit Ausnahme von Promethazin) Postmedikation nach Daratumumab Für Patientinnen oder Patienten mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. mildes Asthma) sollten folgende Arzneimittel nach der Infusion in Betracht gezogen werden: ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) ▪ Kurz wirksamer β2-adrenerger Rezeptoragonist (z. B. Salbutamol) ▪ Kontrollmedikation für die jeweilige Lungenerkrankung (z. B. inhalative Kortikosteroide, lang wirksame Bronchodilatoren)		

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

Studie	Intervention	Vergleich
	Begleitbehandlung Erlaubt ▪ Während der Studie konnten alle als notwendig erachteten Arzneimittel und Therapien zur unterstützenden Behandlung gegeben werden (Ausnahme: nicht erlaubte Begleitbehandlung, siehe unten) Empfohlen ▪ Thromboseprophylaxe: ▫ je nach Risikofaktoren: Acetylsalicylsäure, niedermolekulares Heparin oder Warfarin ▪ Bisphosphonate (Fortführung bei bestehender Therapie; Beginn einer Behandlung nur bis Ende des ersten Zyklus erlaubt) ▪ Therapie zur Behandlung des Tumorlyse-Syndroms ▪ Infektionsprophylaxe (z. B. Pneumocystis carinii-Prophylaxe, Herpes Zoster-Prophylaxe) Nicht erlaubt ▪ andere antineoplastische Myelomtherapien ▪ systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison/Tag oder einem Äquivalent) – außer bei infusionsbedingten Nebenwirkungen – und NSAR sollten mit Vorsicht gegeben werden	
a. Bei infusionsbedingten Reaktionen wird in Abhängigkeit vom Schweregrad die Infusion bis zur Stabilisierung pausiert, die Infusionsgeschwindigkeit angepasst oder die Behandlung abgebrochen.		
BMI: Body-Mass-Index; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

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

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

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Internationales-Staging-System(ISS)-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Insgesamt wurden 737 Patientinnen und Patienten randomisiert den Studienarmen zugeteilt, 368 in den Interventionsarm Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason und 369 in den Vergleichsarm Lenalidomid + Dexamethason.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende. Die Anwendung der Wirkstoffe entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen [24,25]. Bei Abbruch irgendeiner Komponente des Behandlungsschemas, konnte eine Weiterbehandlung mit den jeweils übrigen Komponenten erfolgen.

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

Datenschnitte

Für die Studie MAIA liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 24.09.2018: präspezifizierte Interimsanalyse nach dem Erreichen von 234 Ereignissen des primären Endpunkts
- Datenschnitt vom 10.06.2019: Datenschnitt auf Anforderung der EMA
- Datenschnitt vom 19.02.2021: präspezifizierte Interimsanalyse nach dem Erreichen von 273 Ereignissen des Endpunkts Gesamtüberleben

Für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlichen Erkenntnisse wird der Datenschnitt vom 19.02.2021 herangezogen.

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

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

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

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

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

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

Studie Charakteristika Kategorie	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N ^a = 368	Lenalidomid + Dexamethason N ^a = 369
MAIA		
Alter [Jahre], MW (SD)	74 (5)	74 (6)
< 65 Jahre, n (%)	4 (1)	4 (1)
65 bis < 70 Jahre, n (%)	74 (20)	73 (20)
70 bis < 75 Jahre, n (%)	130 (35)	131 (36)
≥ 75 Jahre, n (%)	160 (44)	161 (44)
Geschlecht [w / m], %	49 / 51	47 / 53
Abstammung, n (%)		
weiß	336 (91)	339 (92)
schwarz, afroamerikanisch	12 (3)	16 (4)
andere ^b	9 (2)	9 (2)
unbekannt /nicht berichtet ^c	11 (3)	5 (1)
ECOG-PS, n (%)		
0	127 (35)	123 (33)
1	178 (48)	187 (51)
2	63 (17)	59 (16)
ISS ^d , n (%)		
I	98 (27)	103 (28)
II	163 (44)	156 (42)
III	107 (29)	110 (30)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	1,4 (1,5)	1,3 (1,4)
Anzahl der lytischen Knochenläsionen, n (%)		
Keine	100 (27)	93 (25)
1–3	103 (28)	97 (26)
4–10	88 (24)	90 (24)
> 10	77 (21)	89 (24)
Zytogenetisches Risikoprofil, n (%) ^e		
Standard-Risiko	271 (85)	279 (86)
Hohes Risiko	48 (15)	44 (14)
Therapieabbruch ^f , n (%) ^e	209 (57)	298 (81)
Studienabbruch ^g , n (%) ^e	128 (35)	179 (49)

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

Studie	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason
Charakteristika	Dexamethason	N ^a = 369
Kategorie	N ^a = 368	
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b. eigene Berechnung; beinhaltet asiatisch, Hawaiianer und Pazifikinsulaner und Patientinnen und Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können		
c. eigene Berechnung		
d. ISS basiert auf den Werten des Serum-β2-Mikroglobulins und des Albumins.		
e. Zytogenetisches Risiko basierst auf FISH oder einer Karyotypisierung; bezogen auf folgende Hochrisiko Marker: del(17p), t(4;14) und t(14;16); Bestimmung nur für 319 bzw. 323 Patienten und Patientinnen im Interventions- bzw. Kontrollarm		
f. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in beiden Behandlungsarmen ein Progress der Grunderkrankung (Interventionsarm 27 %; Vergleichsarm 34 %) und UEs (Interventionsarm 13 %; Vergleichsarm 23 %).		
g. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war der Tod (Interventionsarm 32 %; Vergleichsarm 42 %).		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: Internationales Staging-System; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie MAIA sind ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 74 Jahre alt und überwiegend weiß (ca. 92 %). Der Anteil an Frauen lag in beiden Studienarmen bei knapp 50 %. Der überwiegende Anteil (ca. 83 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1. Ca. 30 % der Patientinnen und Patienten hatte Tumore mit ISS-Stadium I, ca. 40 % mit Stadium II und ca. 30 % mit Stadium III. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (57 % im Interventions- vs. 81 % im Vergleichsarm). Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war in beiden Studienarmen die Krankheitsprogression.

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

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

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason
MAIA		
Behandlungsdauer [Monate]^a	N = 364	N = 365
Median [Min; Max]	47,5 [0,10; 69,26]	22,6 [0,03; 69,22]
Mittelwert (SD)	26,97 (20,30)	39,00 (20,61)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	N = 368	N = 369
Median [Min; Max]	56,6 [0,03; 69,29]	55,9 [0,03; 69,52]
Mittelwert (SD)	46,18 (18,00)	42,14 (19,01)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität	N = 368	N = 369
EQ-5D		
Median [Min; Max]	43,8 [k. A.]	22,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ C-30		
Median [Min; Max]	44,6 [k. A.]	22,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	N = 364	N = 365
Median [Min; Max]	48,5 [k. A.]	23,5 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Angaben zur Behandlungsdauer der 3-fach bzw. 2-fach-Kombination; es liegen keine Angabe zur Behandlungsdauer der einzelnen Wirkstoffkomponenten vor		
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer ist in der Studie MAIA im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm (Median: 47,5 vs. 22,6 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer zum Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer geknüpft ist (siehe Tabelle 8), sind auch die medianen Beobachtungsdauern für diese Endpunkte im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm (ca. doppelt so lang).

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

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

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
MAIA (Datenschnitt 19.02.2021)		
Gesamt (Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Folgetherapie)	114 (31,3)	186 (51,0)
≥ 1 autologe Stammzelltransplantation	3 (0,8)	6 (1,6)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	102 (28,0)	166 (45,5)
Bortezomib	81 (22,3)	141 (38,6)
Daratumumab	17 (4,7)	85 (23,3)
Carfilzomib	17 (4,7)	37 (10,1)
Ixazomib	11 (3,0)	20 (5,5)
Elotuzumab	4 (1,1)	7 (1,9)
monoklonale Antikörper	3 (0,8)	2 (0,5)
Venetoclax	3 (0,8)	1 (0,3)
Isatuximab	2 (0,5)	1 (0,3)
Rituximab	2 (0,5)	1 (0,3)
Panobinostat	1 (0,3)	1 (0,3)
Carboplatin	0 (0)	1 (0,3)
Cisplatin	1 (0,3)	0 (0)
Nivolumab	0 (0)	1 (0,3)
Oxaliplatin	1 (0,3)	0 (0)
Vemurafenib	0 (0)	1 (0,3)
alkylierende Wirkstoffe	58 (15,9)	96 (26,3)
Cyclophosphamid	42 (11,5)	65 (17,8)
Melphalan	20 (5,5)	42 (11,5)
Bendamustin	6 (1,6)	6 (1,6)
zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	8 (2,2)	3 (0,8)
Doxorubicin	8 (2,2)	3 (0,8)
pflanzliche Alkaloide und andere Naturprodukte	5 (1,4)	5 (1,4)
Vincristin	2 (0,5)	3 (0,8)
Etoposid	3 (0,8)	1 (0,3)
Docetaxel	0 (0)	1 (0,3)
Antimetabolite	2 (0,5)	0 (0)
Azacitidin	1 (0,3)	0 (0)
Fluoruracil	1 (0,3)	0 (0)
antineoplastische Prüfpräparate	0 (0)	1 (0,3)

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

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
systemische Kortikosteroide	99 (27,2)	164 (44,9)
Dexamethason	93 (25,5)	150 (41,1)
Prednison	16 (4,4)	32 (8,8)
Prednisolon	3 (0,8)	8 (2,2)
Methylprednisolon	2 (0,5)	3 (0,8)
Immunsuppressiva	75 (20,6)	102 (27,9)
Pomalidomid	52 (14,3)	66 (18,1)
Lenalidomid	31 (8,5)	39 (10,7)
Thalidomid	3 (0,8)	8 (2,2)
systemische antibakterielle Mittel	2 (0,5)	1 (0,3)
Clarithromycin	1 (0,3)	1 (0,3)
Doxycyclin	1 (0,3)	0 (0)
andere therapeutische Produkte	1 (0,3)	0 (0)
Folsäure	1 (0,3)	0 (0)
Prüfpräparate	1 (0,3)	0 (0)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Eine nachfolgende Myelomtherapie konnte in beiden Studienarmen nach bestätigter Krankheitsprogression begonnen werden. Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen, die Entscheidung über die nachfolgenden Myelomtherapien lag bei der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Folgetherapie war zum Datenschnitt 19.02.2021 im Interventionsarm niedriger als im Vergleichsarm (31,3 % vs. 51,0 %).

Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hatten gemäß Studienprotokoll die Möglichkeit als Folgetherapie Daratumumab entsprechend der lokalen Zulassung zu erhalten. 17 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (4,7 %) und 85 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (23,3 %) erhielten als Folgetherapie Daratumumab. 9 Patientinnen und Patienten haben als Folgetherapie eine ASZT erhalten.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MAIA als niedrig eingestuft.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - Symptomatik erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)
 - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

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

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

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UE ^a	Abbruch wegen UE ^b	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Weitere spezifische UE ^{a,c}
MAIA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Schüttelfrost (PT, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs).
d. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst. Zur Begründung siehe nachfolgenden Abschnitt der vorliegenden Nutzenbewertung.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

- Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D sowie Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30: Der pU legt für die Endpunkte zum Gesundheitszustand, zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Responderanalysen unter Verwendung der folgenden Responsekriterien vor:
 - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Zeit bis zur Verschlechterung bzw. zur Verbesserung um ≥ 7 , ≥ 10 und ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100).
 - Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Zeit bis zur Verschlechterung bzw. zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100).

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [26,27] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der

Skalenspannweite). Zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird daher die Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte herangezogen. Die Auswertungen mit den Responsekriterien ≥ 7 und ≥ 10 Punkte werden ergänzend in Anhang D dargestellt.

Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe Dossierbewertung A20-97 [28]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA [29]).

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung insbesondere der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant. Da der pU keine genaueren Angaben zur Operationalisierung der Verschlechterung macht, wird davon ausgegangen, dass es sich um die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung handelt. Gemäß statistischem Analyseplan war die Zeit bis zur Verschlechterung über ein mittels verteilungsbasierter Methoden ermitteltes Responsekriterium präspezifiziert. Hierbei war auch der Tod wegen Progression als Verschlechterung definiert. In der in Modul 4 A vorliegenden Operationalisierung zur Verschlechterung gibt es jedoch keine Hinweise darauf, dass Tod als Ereignis in die Auswertungen eingeht.

- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion: Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurde in der Studie MAIA im Case Report Form als Ereignis im Zusammenhang mit der Infusion von Daratumumab dokumentiert. Da jedoch im Vergleichsarm keine Placeboinfusionen verabreicht wurden, können diese Ereignisse auch nur im Interventionsarm auftreten. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen ist somit anhand dieses Endpunkts nicht möglich. Welche Ereignisse in die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion eingehen, ist für den 1. Datenschnitt in der Publikation Facon 2019 dargestellt [11].

Die dem Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse gehen in der Studie MAIA außerdem in die Auswertungen zu UEs (Gesamtraten und spezifische UEs) ein. Dass es sich bei einzelnen spezifischen UEs um die Symptome einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion handelt, ergibt sich

dabei aus der Plausibilität der Symptome für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (z. B. bevorzugter Begriff [PTs] Schüttelfrost; PTs Dyspnoe, Husten und Bronchospasmus aus der Systemorganklasse [SOC] Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) sowie aus dem typischerweise frühen Auftreten zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Daratumumab (siehe Kaplan-Meier-Kurven in Anhang B). Sofern sich bei diesen spezifischen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt und die in Anhang C dargestellten Häufigkeitsgrenzen überschritten werden, werden die dem Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse in der Nutzenbewertung somit über die spezifischen UEs abgebildet (siehe Tabelle 15).

Die Art der Erhebung und Auswertung in der Studie MAIA ist gegenüber dem Vorgehen in anderen Studien (siehe z. B. Dossierbewertung A21-61 [30]), in denen die dem Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse nicht in die unerwünschten Ereignisse eingehen, zu bevorzugen. So ist es auch in unverblindeten Studien mit einem Vergleich von oral und intravenös verabreichten Wirkstoffen möglich, diese Ereignisse in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Um ein vollständiges Bild über die Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zu erhalten, wäre jedoch zusätzlich eine aggregierte Analyse dieser spezifischen UEs (z. B. mittels einer präspezifizierten PT-Liste) wünschenswert, in die alle Ereignisse unabhängig von der Häufigkeit oder statistischen Signifikanz eingehen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Weitere spezifische UEs ^{a, c}
MAIA	N	N	H ^{d, e, f}	H ^{d, e, f}	H ^{d, e, f}	H ^e	N	H ^d	— ^g	H ^{e, h}

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 b. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Schüttelfrost (PT, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs).
 d. fehlende Verblindung, bei subjektiver Endpunkterhebung
 e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen
 f. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 g. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung.
 h. fehlende Verblindung, bei ggf. subjektiver Endpunkterhebung für ausgewählte spezifische UE
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Ein weiterer Grund für diese Einstufung ist, dass die geplanten, im zeitlichen Verlauf wiederholten Messungen bei den Endpunkten zum Gesundheitszustand, zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für einen bedeutenden Anteil der Patientinnen und Patienten unvollständig sind und dies aus potenziell informativen Gründen, wie beispielsweise dem Behandlungsabbruch wegen Progression erfolgte.

Für den Endpunkt schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses als niedrig eingeschätzt: Zum einen traten bei einem großen Anteil der Patientinnen und Patienten (ca. 96 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und ca. 89 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm) Ereignisse auf, bei dem überwiegenden Teil dieser Patientinnen und Patienten darüber hinaus zu einem frühen Zeitpunkt nach Randomisierung. Zum anderen treten Zensierungen in den ersten Monaten, in denen die Kaplan-Meier-Kurven bereits auseinanderliegen, nicht in relevantem Umfang auf (Abbildung 18). Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für das geschätzte Hazard Ratio aufgrund potenziell informativer Zensierungen liegt daher nicht vor.

SUEs traten im Vergleich zu den schweren UEs seltener und später auf, sodass unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen über den gesamten Studienverlauf für einen bedeutenden Anteil der Patientinnen und Patienten möglich waren. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird daher als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Für die Ergebnisse der für die Studie MAIA herangezogenen spezifischen UEs Schüttelfrost (PT, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs) ist ebenfalls wegen unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Für die spezifischen UEs Schüttelfrost (PT, UEs) und Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) ist ein weiterer Grund durch die fehlende Verblindung gegeben.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung aufgrund der in Abschnitt 2.3.1 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der ASZT-Nichteignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten reduziert. Auf Basis der Studie MAIA können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang C dargestellt.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MAIA (Datenschnitt 19.02.2021)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	368	n. e. 117 (31,8)	369	n. e. [55,69; n. b.] 156 (42,3)	0,68 [0,53; 0,86]; 0,001
Morbidität					
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS ^b	368	53,26 [39,23; n. b.] 146 (39,7)	369	39,62 [30,09; 53,49] 127 (34,4)	0,92 [0,72; 1,17]; 0,477
EORTC QLQ-C30 ^c					
Fatigue	368	4,86 [4,70; 7,52] 237 (64,4)	369	4,80 [4,63; 7,49] 225 (61,0)	0,85 [0,71; 1,02]; 0,086
Übelkeit und Erbrechen	368	38,70 [26,68; n. b.] 159 (43,2)	369	30,55 [21,32; 53,49] 145 (39,3)	0,92 [0,73; 1,16]; 0,478
Schmerzen	368	39,42 [27,20; 54,51] 164 (44,6)	369	17,97 [10,78; 27,27] 168 (45,5)	0,69 [0,56; 0,86]; < 0,001
Dyspnoe	368	29,01 [21,22; 40,84] 185 (50,3)	369	15,74 [10,25; 22,08] 177 (48,0)	0,78 [0,63; 0,96]; 0,019
Schlaflosigkeit	368	16,92 [10,15; 29,18] 196 (53,3)	369	16,46 [10,19; 27,76] 171 (46,3)	0,94 [0,77; 1,16]; 0,588
Appetitverlust	368	40,28 [27,66; n. b.] 162 (44,0)	369	26,02 [11,53; 32,26] 161 (43,6)	0,81 [0,65; 1,01]; 0,056
Obstipation	368	21,68 [10,48; 33,77] 180 (48,9)	369	16,13 [7,72; 26,74] 173 (46,9)	0,84 [0,68; 1,04]; 0,117
Diarrhö	368	15,70 [10,25; 16,33] 235 (63,9)	369	10,64 [9,96; 15,97] 211 (57,2)	0,95 [0,79; 1,15]; 0,627

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 ^c					
globaler Gesundheitsstatus	368	26,78 [17,51; 39,79] 182 (49,5)	369	21,26 [11,37; 28,68] 167 (45,3)	0,87 [0,71; 1,08]; 0,213
körperliche Funktion	368	45,47 [27,76; n. b.] 162 (44,0)	369	21,52 [12,75; 33,51] 165 (44,7)	0,77 [0,62; 0,96]; 0,022
Rollenfunktion	368	10,22 [7,33; 18,17] 209 (56,8)	369	10,19 [6,80; 15,70] 193 (52,3)	0,92 [0,76; 1,12]; 0,411
emotionale Funktion	368	46,09 [32,59; n. b.] 156 (42,4)	369	32,23 [16,53; 45,60] 144 (39,0)	0,84 [0,67; 1,06]; 0,146
kognitive Funktion	368	7,98 [7,42; 15,70] 237 (64,4)	369	10,15 [7,52; 11,56] 200 (54,2)	0,95 [0,78; 1,14]; 0,565
soziale Funktion	368	10,68 [7,49; 21,19] 209 (56,8)	369	7,52 [4,83; 10,41] 203 (55,0)	0,82 [0,67; 0,99]; 0,045
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	364	0,03 [n. b.] 364 (100)	365	0,20 [0,13; 0,26] 363 (99,5)	–
SUEs	364	12,85 [7,56; 16,46] 281 (77,2)	365	9,82 [7,62; 12,71] 257 (70,4)	0,93 [0,79; 1,11]; 0,434
schwere UEs ^d	364	0,72 [0,69; 1,08] 350 (96,2)	365	1,91 [1,64; 2,86] 324 (88,8)	1,37 [1,17; 1,60]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^e	364	40,44 [32,46; 48,16] 176 (48,4)	365	48,10 [37,88; n. b.] 131 (35,9)	1,18 [0,94; 1,48]; 0,162
Reaktion im Zusammen- hang mit einer Infusion			Auswertung nicht geeignet ^f		
Schüttelfrost (PT, UEs)	364	n. e. 49 (13,5)	365	n. e. 6 (1,6)	8,07 [3,46; 18,86]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) ^g	364	4,63 [2,79; 7,29] 267 (73,4)	365	19,38 [12,71; 31,31] 179 (49,0)	1,82 [1,50; 2,20]; < 0,001

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	364	n. e. [45,60; n. b.] 149 (40,9)	365	n. e. 98 (26,8)	1,32 [1,02; 1,71]; 0,036
Neutropenie (PT, schwere UEs ^d)	364	23,75 [12,95; 39,49] 197 (54,1)	365	n. e. [40,41; n. b.] 135 (37,0)	1,60 [1,28; 1,99]; < 0,001
Anämie (PT, schwere UEs ^d)	364	n. e. 61 (16,8)	365	n. e. 79 (21,6)	0,61 [0,43; 0,85]; 0,004
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs ^d)	364	n. e. 20 (5,5)	365	n. e. 35 (9,6)	0,51 [0,29; 0,88]; 0,016
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium, Region und Alter b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme (Symptomatik) bzw. Abnahme (gesundheitsbezogene Lebensqualität) des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente f. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch zusätzlich über die spezifischen UEs erfasst. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. g. darin enthalten sind unter anderem die PTs Husten, Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhoe, Giemen, Rachenreizung und Bronchospasmus CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Skalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

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

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt (siehe Abschnitt 2.5.1).

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Skalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

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

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

Nebenwirkungen***SUEs***

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

Schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Die vom pU für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.4.1). Die den Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst.

Weitere spezifische UEs

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs)

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

Schüttelfrost (PT, UEs); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) und Neutropenie (PT, schwere UEs)

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

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

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

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [26].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Schmerz

In Modul 4 A wurde der Endpunkt Schmerz über eine Verschlechterung des Schmerzes um ≥ 10 Punkte auf der Skala Schmerz des EORTC QLQ-C30 operationalisiert. Gemäß den Angaben in Modul 4 A haben vor Randomisierung oder innerhalb eines Monats nach Therapiestart 51 % der Patientinnen und Patienten Opioide erhalten. Dem pU nach habe sich der Anteil von Patientinnen und Patienten, die Opioide erhalten haben, im Studienverlauf auf 70 % erhöht. Durch die vom pU im Rahmen des vorangegangenen Verfahrens [13] eingereichten Daten liegen Angaben zum Opioidgebrauch der Patientinnen und Patienten sowohl kurz nach Studienbeginn als auch zu weiteren Zeitpunkten im späteren Verlauf der Studie vor. Eine Zuordnung des individuellen Zeitpunkts des Opioidgebrauchs zum Zeitpunkt der Verschlechterung des Schmerzes ist anhand der Daten zwar nicht möglich. Jedoch erhielt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten zu mehreren Zeitpunkten im Studienverlauf Opioide als Schmerztherapie und der Anteil dieser Patientinnen und Patienten nahm im Studienverlauf zu. Daher wird der Endpunkt Schmerz, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 in Analogie zur vorangegangenen Bewertung [13] der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Dyspnoe

Es liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für den Endpunkt Dyspnoe operationalisiert als Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 vor, die eine Einordnung als schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen begründen können. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,53; 0,86] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verschlechterung ≥ 15 Punkte)		
EQ-5D VAS	53,26 vs. 39,62 HR: 0,92 [0,72; 1,17] p = 0,477	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	4,86 vs. 4,80 HR: 0,85 [0,71; 1,02] p = 0,086	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	38,70 vs. 30,55 HR: 0,92 [0,73; 1,16] p = 0,478	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	39,42 vs. 17,97 HR: 0,69 [0,56; 0,86] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe	29,01 vs. 15,74 HR: 0,78 [0,63; 0,96] p = 0,019	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Schlaflosigkeit	16,92 vs. 16,46 HR: 0,94 [0,77; 1,16] p = 0,588	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	40,28 vs. 26,02 HR: 0,81 [0,65; 1,01] p = 0,056	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	21,68 vs. 16,13 HR: 0,84 [0,68; 1,04] p = 0,117	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	15,70 vs. 10,64 HR: 0,95 [0,79; 1,15] p = 0,627	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitsstatus	26,78 vs. 21,26 HR: 0,87 [0,71; 1,08] p = 0,213	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	45,47 vs. 21,52 HR: 0,77 [0,62; 0,96] p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Rollenfunktion	10,22 vs. 10,19 HR: 0,92 [0,76; 1,12] p = 0,411	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	46,09 vs. 32,23 HR: 0,84 [0,67; 1,06] p = 0,146	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	7,98 vs. 10,15 0,95 [0,78; 1,14] p = 0,565	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	10,68 vs. 7,52 HR: 0,82 [0,67; 0,99] p = 0,045 Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
SUEs	12,85 vs. 9,82 HR: 0,93 [0,79; 1,11] p = 0,434	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,72 vs. 1,91 HR: 1,37 [1,17; 1,60] HR: 0,73 [0,63; 0,85] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs	40,44 vs. 48,10 HR: 1,18 [0,94; 1,48] p = 0,162	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schüttelfrost (UE)	n. e. vs. n. e. HR: 8,07 [3,46; 18,86] HR: 0,12 [0,05; 0,29] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE)	4,63 vs. 19,38 HR: 1,82 [1,50; 2,20] HR: 0,55 [0,45; 0,67] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)	n. e. vs. n. e. HR: 1,32 [1,02; 1,71] HR: 0,76 [0,58; 0,98] ^d p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Neutropenie (schweres UE)	23,75 vs. n. e. HR: 1,60 [1,28; 1,99]; HR: 0,63 [0,50; 0,78] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Anämie (schweres UE)	n. e. vs. n. e. HR: 0,61 [0,43; 0,85] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schweres UE)	n. e. vs. n. e. HR: 0,51 [0,29; 0,88] p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀). c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Schmerz: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ körperliche Funktion, soziale Funktion: jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Anämie (schwere UEs) ^a ; Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Schüttelfrost (UEs); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Neutropenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
a. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder das Krankheitsbild der Grunderkrankung abbildet. PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben und beim Symptom Schmerzen, jeweils von beträchtlichem Ausmaß. Des Weiteren ergibt sich ein Zusatznutzen bei 2 von 6 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils mit dem Ausmaß gering, sowie 2 spezifischen UEs mit dem Ausmaß beträchtlich.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (Gesamtrate der schweren UEs mit beträchtlichem Ausmaß sowie 4 spezifische UEs mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß).

In der Gesamtschau stehen somit positive Effekte in 4 Endpunktkategorien, davon 3 mit Ausmaß beträchtlich, negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß gegenüber. Insgesamt überwiegen die positiven Effekte.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid 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 nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen von Daratumumab. Demnach wird Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom angewendet, für die eine ASZT nicht geeignet ist [25,31].

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 schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 19 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen im Jahr 2021	-	7348–7653
2a	Abzug der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit SMM	8,00–15,00 ^a	6246–7041
2b	Abzug der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht progredientem SMM	3,74–7,02 ^a	5807–6777
3	zum Therapiebeginn lebende Patientinnen und Patienten	93,46	5428–6334
4	Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT nicht geeignet ist	65,84	3574–4170
5	Patientinnen und Patienten in der GKV	88,15	3150–3676
a. Dieser Anteil (Spanne) wird vom Ergebnis des vorigen Schritts subtrahiert. ASZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMM: schwelendes multiples Myelom			

Schritt 1: Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen im Jahr 2021

Zum Diagnosecode C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), schätzt der pU zunächst die jährliche Steigerungsrate der Inzidenz. Hierzu entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 16.03.2021 [32] die Inzidenz (Fallzahlen in Deutschland) in den Jahren 2011 (6852 Fälle) und 2016 (7096 Fälle). Dies entspricht einer jährlichen Steigerungsrate von 0,70 %.

Für die untere Grenze veranschlagt der pU die oben für das Jahr 2016 angegebene Inzidenz unter Berücksichtigung der jährlichen Steigerungsrate. Der pU prognostiziert somit für das Jahr 2021 als untere Grenze eine Anzahl von 7348 Neuerkrankungen.

Für die obere Grenze veranschlagt der pU die vom RKI im Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ für das Jahr 2020 prognostizierte Inzidenz (7600 Fälle [33]) unter Berücksichtigung der jährlichen Steigerungsrate. Der pU prognostiziert somit für das Jahr 2021 als obere Grenze eine Anzahl von 7653 Neuerkrankungen.

Schritt 2: therapiebedürftige Patientinnen und Patienten***Schritt 2a: Abzug der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit SMM***

Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom (SMM) sind nicht Teil der Zielpopulation, da diese zunächst nicht behandlungsbedürftig sind. Den somit abzuziehenden Anteil dieser Patientengruppe an der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 quantifiziert der pU mit 8 % bis 15 % und verweist auf verschiedene Dossierbewertungen [34-37] sowie Publikationen mit Daten aus Schweden und den USA [38,39].

Schritt 2b: Abzug der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht progredientem SMM

Der pU zieht eine Publikation zu einer Datenerhebung eines amerikanischen Krankenhauses heran [40]. Es wurden Daten von 421 Patientinnen und Patienten ausgewertet, die zwischen den Jahren 2003 und 2015 mit SMM diagnostiziert wurden und gleichzeitig die Kriterien zu SMM der International Myeloma Working Group aus dem Jahr 2014 erfüllten. Die Autorinnen und 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 behandlungsbedürftigen multiplen Myelom progrediert. Im Umkehrschluss werden laut pU 46,79 % der Patientinnen und Patienten mit SMM nicht behandlungsbedürftig. Diesen Wert multipliziert der pU mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit SMM (8 % bis 15 %, siehe Schritt 2a) und erhält als Ergebnis eine Spanne von 3,74 % bis 7,02 %. Diesen Anteil zieht der pU vom Ergebnis aus Schritt 2a ab.

Schritt 3: zum Therapiebeginn lebende Patientinnen und Patienten

Die Datenbasis für die Schätzung des Anteils der zum Therapiebeginn lebenden Patientinnen und Patienten bildet die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin, die Krankenkassendaten von ca. 4 Millionen Versicherten aus 70 verschiedenen Krankenkassen enthält [21]. Es wurden anhand des ICD-10-Diagnosecodes C90.0 alle mit einem multiplen Myelom neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder im ambulanten (gesicherte Diagnose) Bereich ermittelt. Die Analyse erfolgte für den Zeitraum der Jahre 2013 und 2014. Zur Prüfung, ob es sich um eine Erstdiagnose handelte, wurde ein individueller Vorbeobachtungszeitraum von 8 Quartalen gewählt.

Der pU gibt an, 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 das sich anschließende Quartal erstreckt. Aus dem so ermittelten Anteil von 6,54 % der vor Therapiebeginn verstorbenen Patientinnen und Patienten leitet der pU im Umkehrschluss einen Anteil von 93,46 % von zum Therapiebeginn lebenden Patientinnen und Patienten ab. Diesen Wert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 2b.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT nicht geeignet ist

Anhand der in Schritt 3 beschriebenen Krankenkassendatenanalyse [21] wurden Patientinnen und Patienten ermittelt, die innerhalb von 2 Jahren nach der Erstdiagnose therapiert wurden (39,3 %). Diese Gruppe unterteilt sich in 3 Untergruppen:

- 1) Patientinnen und Patienten, die eine ASZT erhielten (identifiziert über die Operationen- und-Prozedurenschlüssel[OPS]-Codes 5-411, 8-805 und 8-863),
- 2) Patientinnen und Patienten, die eine medikamentöse Therapie (identifiziert über die Anatomisch-therapeutisch-chemischen[ATC]-Codes² 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, und
- 3) Patientinnen und Patienten, die weder die Kriterien der Untergruppe 1 noch die der Untergruppe 2 erfüllten.

28,6 % erhielten eine ASZT (Untergruppe 1). Diese Untergruppe erfüllt laut pU das Kriterium für eine Eignung einer ASZT. 55,2 % entfielen auf die Untergruppe 2, für die gemäß pU eine ASZT nicht geeignet war. 16,2 % (Untergruppe 3) erfüllten weder die Kriterien der Untergruppe 1 noch die der Untergruppe 2.

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des DIMDI. [Anmerkung der Redaktion: Das BfArM und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.] Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2013 [41].

Unter Ausschluss der Untergruppe 3 ermittelt der pU einen Anteilswert von 65,84 % der neu erkrankten behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 3.

Im Umkehrschluss geht der pU von einem Anteilswert von 34,16 % für Patientinnen und Patienten aus, für die eine ASZT geeignet ist. Die entsprechende Anzahl von 1854 bis 2164 Patientinnen und Patienten gleicht der pU mit der Anzahl der tatsächlich durchgeführten Stammzelltransplantationen aus dem Jahresbericht 2019 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen ab [42]. Darin wird für dasselbe Jahr eine Anzahl von 1994 autologen Ersttransplantationen beim multiplen Myelom in Deutschland berichtet.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,15 % [43,44] ermittelt der pU eine Anzahl von 3150 bis 3676 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel. Die folgenden maßgeblichen Aspekte sind bei der Herleitung der Anzahl jedoch mit Unsicherheit behaftet:

Zu Schritt 1: Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen im Jahr 2021

Der pU nimmt keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C90.0 (multiples Myelom) vor, sondern er zieht die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) heran. Das Ergebnis aus Schritt 1 umfasst somit auch einen geringen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Plasmazellenleukämie, extramedullärem Plasmozytom oder solitärem Plasmozytom, die nicht Teil der Zielpopulation sind.

Zu Schritten 2a und 2b: Abzug der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit (nicht progredientem) SMM

Der pU gibt zunächst korrekt an, dass ein Abzug der Anzahl aller Patientinnen und Patienten mit SMM bei Erstdiagnose (entspricht Schritt 2a) diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt ließe, die eine Progression zu einer Behandlungsbedürftigkeit erleiden. Im vorigen Dossier [45] im selben Anwendungsgebiet hat er daher nicht die komplette Spanne des Anteils aus Schritt 2a (8 % bis 15 %) abgezogen, sondern lediglich die Spanne des Anteils der Patientinnen und Patienten mit nicht progredientem SMM (Schritt 2b: 3,74 % bis 7,02 %). Im nun vorliegenden Dossier zieht der pU jedoch zusätzlich die Anzahl aller Patientinnen und Patienten mit SMM bei Erstdiagnose (Schritt 2a) ab anstatt ausschließlich die Patientinnen und

Patienten mit nicht progredientem SMM (Schritt 2b, siehe oben) abziehen. Dies ist nicht sachgerecht.

Darüber hinaus ist – wie bereits in der Dossierbewertung zum vorigen Verfahren angemerkt [46] – im kumulierten Anteil, der sich auf die Progression des SMM zu einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom innerhalb von 10 Jahren bezieht und vom pU über Wahrscheinlichkeiten geschätzt wird, nicht berücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten innerhalb dieses Zeitraums versterben können.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT nicht geeignet ist

Es ist – wie bereits in der Dossierbewertung zum vorigen Verfahren angemerkt [46] – aus den Daten der beschriebenen Krankenkassendatenanalyse 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 Register für Stammzelltransplantationen liegt das Ergebnis aus diesem Schritt dennoch in einer plausiblen Größenordnung.

Einordnung in früheres Verfahren

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt die vom pU nun angegebene untere Grenze der Spanne (3150) niedriger als von ihm im früheren Verfahren angegeben (3472). Die obere Grenze (3676) hingegen liegt nahe bei der früheren Angabe des pU (3665) [45]. Die Abweichungen sind auf folgende Änderungen im Vorgehen des pU zurückzuführen:

- Berücksichtigung aktuellerer Daten zur Inzidenz,
- fehlende Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Diagnosecode C90.0 (siehe Bewertung zu Schritt 1),
- nicht sachgemäßer Abzug von Patientinnen und Patienten (siehe Bewertung zu Schritten 2a und 2b) und
- geringfügig höherer GKV-Anteil.

Aufgrund des nicht sachgemäßen Abzugs von Patientinnen und Patienten in Schritt 2 ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im oberen Bereich der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten. Daher kann die im früheren Dossier [45] angegebene Spanne von 3472 bis 3665 Patientinnen und Patienten als geeignetere Schätzung angenommen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass die von ihm ermittelte jährliche Steigerungsrate von durchschnittlich 0,70 % für die Inzidenz und 2,14 % für die 5-Jahres-Prävalenz zum Diagnosecode C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) auch für die kommenden Jahre bis einschließlich 2026 angewendet werden kann.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Sofern in den Fachinformationen [24,25,31,47,48] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dabei wird zwischen dem 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren unterschieden, wenn der Behandlungsmodus zwischen diesen Jahren variiert. Dies entspricht dem Vorgehen des pU – mit folgender Ausnahme: Der Behandlungszeitraum von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison ist laut Fachinformation auf maximal 12 Zyklen zu je 42 Tage zeitlich begrenzt [48] und geht damit über das 1. Jahr hinaus. Der pU legt 12 Zyklen zugrunde. Sie werden von ihm nicht getrennt nach dem 1. und 2. Jahr ausgewiesen.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [24,25,31,47,48], wobei Folgendes zu beachten ist: Bei der Bestimmung der jährlichen Behandlungsdauer geht der pU für die Kombinationstherapien unterschiedlich vor. Er nimmt teils 52 Wochen mit entsprechend 364 Tagen pro Jahr (betrifft Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im 1. Jahr sowie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason) und teils 365 Tage pro Jahr (betrifft Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im 1. Jahr sowie Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison) an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [24,25,31,47,48], wobei der pU im Fall von Dosisspannen ausschließlich maximale Dosierungen zugrunde legt (siehe dazu Ausführungen weiter unten).

Der Verbrauch der Wirkstoffe Bortezomib, Melphalan sowie Prednison (die beiden Letztgenannten bei der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Bortezomib sowie bei der Kombinationstherapie mit Bortezomib) richtet sich nach der Körperoberfläche. Der Verbrauch von Daratumumab als intravenöse Darreichungsform, von Melphalan sowie Prednison bei der Kombinationstherapie mit Thalidomid richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [49].

Für die Dosis von Dexamethason bei der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid verweisen die Fachinformationen von Daratumumab auf Abschnitt 5.1 [25,31]. Dort ist zu entnehmen, dass in der entsprechenden Studie 40 mg Dexamethason pro Woche (oder eine reduzierte Dosis von 20 mg pro Woche bei Patientinnen und Patienten > 75 Jahre oder mit einem Body-Mass-Index < 18,5) verabreicht wurde. Der pU legt ausschließlich 40 mg Dexamethason für die Berechnungen zugrunde. Eine Spanne zur Dosierung wäre angemessener. Außerdem wird im Fall der intravenösen Darreichungsform von Daratumumab vor dessen 1. Infusion Dexamethason intravenös verabreicht [25]. Der pU geht bei der Kostenberechnung von Dexamethason durchgehend von einer oralen Gabe aus.

Für Thalidomid sowie Melphalan bei der Kombinationstherapie mit Prednison empfiehlt die Fachinformation unterschiedliche Dosierungen unter anderem in Abhängigkeit des Alters [48]. Der pU legt die jeweils höchste Dosierung für ≤ 75 -Jährige zugrunde. Eine Spanne zur Dosierung wäre angemessener. Zudem veranschlagt der pU für die Zieldosis von 154 mg Prednison 8 Tabletten zu je 20 mg. Diese Zieldosis ist auch mit einer Abrundung auf 150 mg mit 3 Tabletten zu je 50 mg erreichbar, die eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

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

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

Außerdem ist für Prednison – in der Kombinationstherapie mit Daratumumab, Bortezomib und Melphalan – zu beachten, dass an den Tagen der Behandlung mit Daratumumab gleichzeitig eine Prämedikation mit Dexamethason erfolgt [25,31]. In diesem Fall entfällt laut Fachinformationen

[25,31] die Gabe von einem zusätzlichen Kortikoid, hier Prednison, sodass abweichend vom Vorgehen des pU ein geringerer Verbrauch für Prednison zu veranschlagen ist.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder.

Für Daratumumab legt der pU die Kosten für sowohl die intravenöse als auch die subkutane Darreichungsform zugrunde.

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

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Aus den Fachinformationen lassen sich für alle Kombinationstherapien weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen. Dazu gehört unter anderem die Prämedikation mit Dexamethason, einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum bei Daratumumab [25,31].

Außerdem können bei intravenösen Verabreichungen entsprechend zusätzliche Kosten für Infusionen angesetzt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU liefert Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die Kombinationstherapien sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je folgendem Behandlungsjahr – wobei folgende Abweichungen gelten:

- Für Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass sich die Angaben des pU auf das 1. Jahr beziehen und er je Folgejahr keine Kosten veranschlagt, da bei dieser Kombination die Behandlung im 1. Jahr abgeschlossen wird [47].
- Für Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison stellt der pU über den gesamten Behandlungszeitraum summierte Kosten als Kosten pro Jahr dar, obwohl die Kosten auf das 1. und 2. Jahr aufzuteilen sind (siehe Abschnitt 3.2.1).
- Für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass sich die Angaben des pU sowohl auf das 1. Jahr als auch auf jedes Folgejahr beziehen, da in beiden Fällen der Behandlungsmodus als identisch angenommen wird.

Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten und (für Kombinationstherapien, die Daratumumab und / oder Bortezomib enthalten) Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Bei der vom pU veranschlagten Anzahl der Behandlungen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) sind trotz der in den Abschnitten 3.2.2 und 3.2.3 aufgeführten Kritikpunkte die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient je Kombinationstherapie in der Größenordnung plausibel – mit folgenden Ausnahmen:

- Die für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angegebenen obere Grenzen der Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel, die unteren Grenzen sind jedoch überschätzt im Vergleich zur Veranschlagung einer unteren Grenze der Dexamethason-Dosis sowie zu einem nicht veranschlagten Verwurf von Dexamethason (siehe Abschnitt 3.2.2).
- Die für Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für das 1. Jahr angegebenen Arzneimittelkosten sind überschätzt, da für Lenalidomid und – in der fortgeführten höheren Dosierung von 40 mg – Dexamethason kein Verwurf zu veranschlagen ist (siehe Abschnitt 3.2.2).
- Die für Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison angegebenen Arzneimittelkosten sind für einen 1-Jahres-Zeitraum überschätzt, da sie in einem Behandlungszeitraum entstehen, der länger als 1 Jahr ist (siehe Abschnitt 3.2.1). Für eine Vergleichbarkeit der Kosten ist eine getrennte Darstellung nach dem 1. und 2. Jahr notwendig.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Für alle Kombinationstherapien entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Der pU schließt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe korrekt in die von ihm berechneten Jahrestherapiekosten ein – mit folgender Ausnahme: Für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison sind die Kosten für die Zubereitung von Bortezomib in der vom pU für das 1. Jahr ausgewiesenen unteren Grenze der Jahrestherapiekosten nicht enthalten.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine konkreten Angaben zu den Versorgungsanteilen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid 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 nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	3150–3676	Wegen eines nicht sachgemäßen Abzugs von Patientinnen und Patienten ist die Anzahl im oberen Bereich der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten. Daher kann die im früheren Dossier [45] angegebene Spanne von 3472 bis 3665 Patientinnen und Patienten als bessere Schätzung angenommen werden.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	1. Jahr: 236 052,80–239 144,69 Folgejahre: 177 974,60–179 722,19	0	1. Jahr: 1633,00 ^b Folgejahre: 923,00 ^b	1. Jahr: 236 052,80–240 777,69 Folgejahre: 177 974,60–180 645,19	Bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer sind für die von ihm angegebenen Arzneimittelkosten die unteren Grenzen überschätzt und die oberen Grenzen in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	1. Jahr: 167 747,77–170 705,23 Folgejahre: 75 501,66–77 249,25	0	1. Jahr: 4802,00 ^b Folgejahre: 923,00 ^b	1. Jahr: 167 747,77–175 507,23 Folgejahre: 75 501,66–78 172,25	Bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer sind die von ihm angegebenen Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel, wobei sie in Bezug auf Bortezomib in der für das 1. Jahr ausgewiesenen unteren Grenze der Jahrestherapiekosten nicht enthalten sind.
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison		51 841,57 ^c	0 ^c	4212,00 ^c	56 053,57 ^c	Bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer sind die von ihm angegebenen Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		102 472,94 ^d	0 ^d	0 ^d	102 472,94 ^d	

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	1. Jahr: 134 162,87 Folgejahre: 102 472,94	0	2592,00 ^c	1. Jahr: 136 754,87 Folgejahre: 102 472,94	Bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer sind die von ihm angegebenen Arzneimittelkosten für das 1. Jahr hauptsächlich aufgrund des veranschlagten Verwurfs von Lenalidomid überschätzt und je Folgejahr in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	35 548,78	0	0	35 548,78	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind für einen 1-Jahres-Zeitraum überschätzt, da sie in einem Behandlungszeitraum entstehen, der länger als 1 Jahr ist. Für eine Vergleichbarkeit der Kosten ist eine getrennte Darstellung nach dem 1. und 2. Jahr notwendig. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
a. Angaben des pU b. Aus den Angaben des pU resultiert, dass dieser Betrag für die intravenöse Gabe von Daratumumab gilt und somit eine obere Grenze darstellt, da der Betrag bei subkutaner Gabe niedriger ausfällt. c. Es wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass sich die Angaben des pU auf das 1. Jahr beziehen und er je Folgejahr keine Kosten veranschlagt, da bei dieser Kombination die Behandlung im 1. Jahr abgeschlossen wird [47]. d. Es wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass sich diese Angabe sowohl auf das 1. Jahr als auch auf jedes Folgejahr bezieht, da in beiden Fällen der Behandlungsmodus als identisch angenommen wird. e. Auf Basis der Angaben des pU wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass sich diese Angabe ausschließlich auf das 1. Jahr bezieht und er je Folgejahr keine Kosten veranschlagt. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

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 Lenalidomid und Dexamethasonb oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.*
- Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.*
- Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.*
- 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.*
- 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 in zwei Applikationen mit entsprechender Dosierung verfügbar:

- Intravenös: Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht Darzalex®, die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema in der Fachinformation anzuwenden ist.

- *Subkutan: Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung*

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß dem Dosierungsschema in der Fachinformation anzuwenden ist.

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. Die Therapie wird bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. Zudem ist eine antivirale Herpes-Zoster-Prophylaxe zu erwägen. Bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei der intravenösen Anwendung sind zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen) entsprechende Medikationen prä- und post-Infusion zu beachten (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 jeweilige Fachinformation). Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils, einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der jeweiligen 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Daratumumab. 2021: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/744/#beschluesse>].
2. 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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Janssen Research & Development. A phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high dose therapy: study 54767414MMY3008; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
5. Janssen Research & Development. A phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high dose therapy: study 54767414MMY3008; Dokument zum 2. Datenschnitt 10.06.2019 [unveröffentlicht]. 2019.
6. Janssen Research & Development. A phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high dose therapy: study 54767414MMY3008; Abbreviated Clinical Study Report; Interim Analysis; Data Cutoff 19 February 2021, Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2021.
7. Janssen Research & Development. A phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high dose therapy: study 54767414MMY3008; Abbreviated Clinical Study Report; Interim Analysis; Data Cutoff 19 February 2021 [unveröffentlicht]. 2021.
8. Janssen Research & Development. Study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone with lenalidomide and dexamethasone in participants with previously untreated multiple myeloma [online]. 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252172>.

9. Janssen-Cilag International. A phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high dose therapy [online]. [Zugriff: 02.11.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11.
10. Bahlis N, Facon T, Usmani Saad Z et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: Updated Analysis of Maia. Blood 2019; 134: 1875. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-123426>.
11. Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2019; 380(22): 2104-2115. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1817249>.
12. Facon T, Kumar SK, Plesner T et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2021; 22(11): 1582-1596. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) [online]. 2020 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/>.
14. Kumar Shaji K, Facon T, Usmani Saad Z et al. Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): The Phase 3 Maia Study. Blood 2020; 136: 24-26. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-134847>.
15. Perrot A, Facon T, Plesner T et al. Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. J Clin Oncol 2021; 39(3): 227-237. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.20.01370>.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Multiples Myelom: Leitlinie [online]. 2018 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@pdf-latest?filename=multiples-myelom.pdf>.
17. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2021; 32(3): 309-322. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>.
18. Larocca A, Dold SM, Zweegman S et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). Leukemia 2018; 32(8): 1697-1712. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0142-9>.

19. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(Suppl 4): iv52-iv61. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx096>.
20. European Medicines Agency. Darzalex: extension of indication variation assessment report (CHMP and PRAC Rapporteurs' joint response assessment report and 2nd Request for Supplementary Information); EMA/CHMP/413496/2019 [unveröffentlicht]. 2019.
21. Xcenda GmbH. 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.
22. OIS. Oncology Information Service. Projekt: Analyse neu diagnostizierter Patienten mit Multiplem Myelom zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGBV. TherapieMonitor Multiples Myelom. 2018.
23. European Medicines Agency. Darzalex: European public assessment report [online]. 2019 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
24. Bristol Myers Squibb. Revlimid Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 10.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Janssen. DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 10.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom nach ≥ 2 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 17.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-61_isatuximab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
31. Janssen-Cilag International N. V. Fachinformation DARZALEX 1800 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2021. 2021.
32. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Jahre 2011-2016 [online]. 2021 [Zugriff: 27.09.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
33. RKI. Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe 2019. 2019.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-66_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib (multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
38. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for High-Risk Smoldering Myeloma. N Engl J Med 2013; 369(18): 1762-1765. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1310911>.
39. Ravindran A, Bartley AC, Ashrani AA 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. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8035.
40. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood Cancer J 2018; 8(6). <https://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0077-4>.

41. 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]. 2021 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2013.pdf>.
42. DRST. Deutsches Register für Stammzelltransplantation e.V. Jahresbericht 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 09.09.2021]. URL: <http://www.drst.de/drst/download/jb2019.pdf>.
43. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2021 [Zugriff: 09.09.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
44. Destatis. Statistisches Bundesamt. 2021. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 31.03.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 09.09.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
45. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/#dossier>.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-14_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_1-0.pdf.
47. HEXAL. Bortezomib HEXAL 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
48. Celgene Europe B. V. Fachinformation Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2021. 2021.
49. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov***

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(Daratumumab OR Humax-CD38) AND Myeloma

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Daratumumab* OR Humax-CD38 OR HumaxCD38

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(Daratumumab OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR HUMAX CD38) AND Myeloma

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

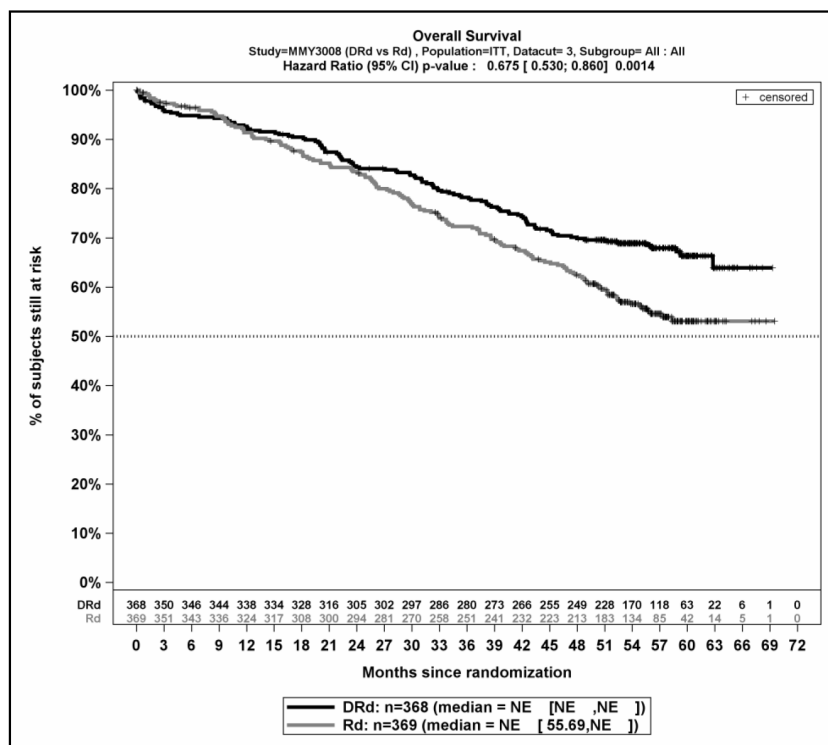


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

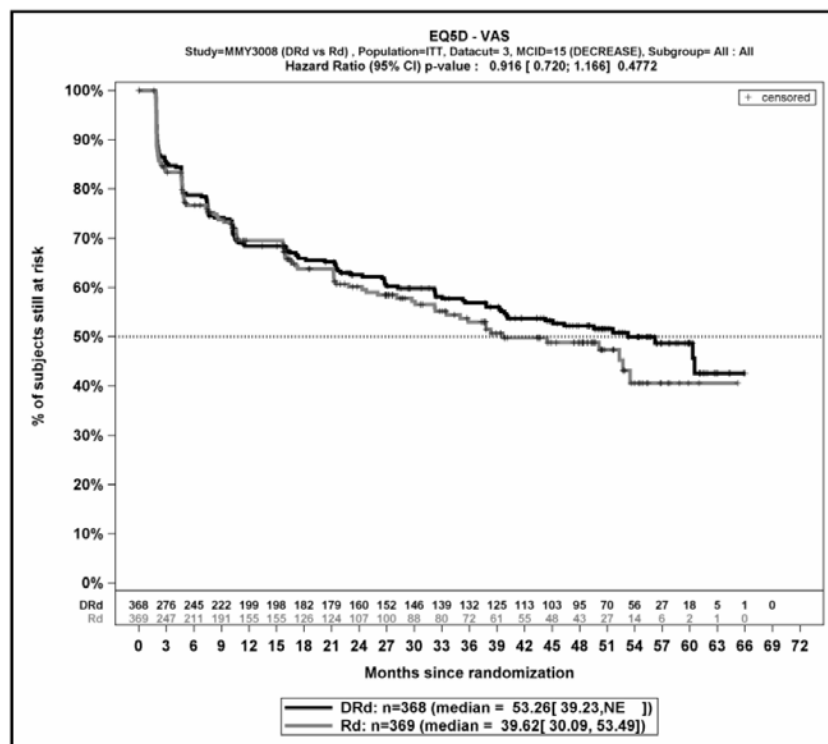


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)

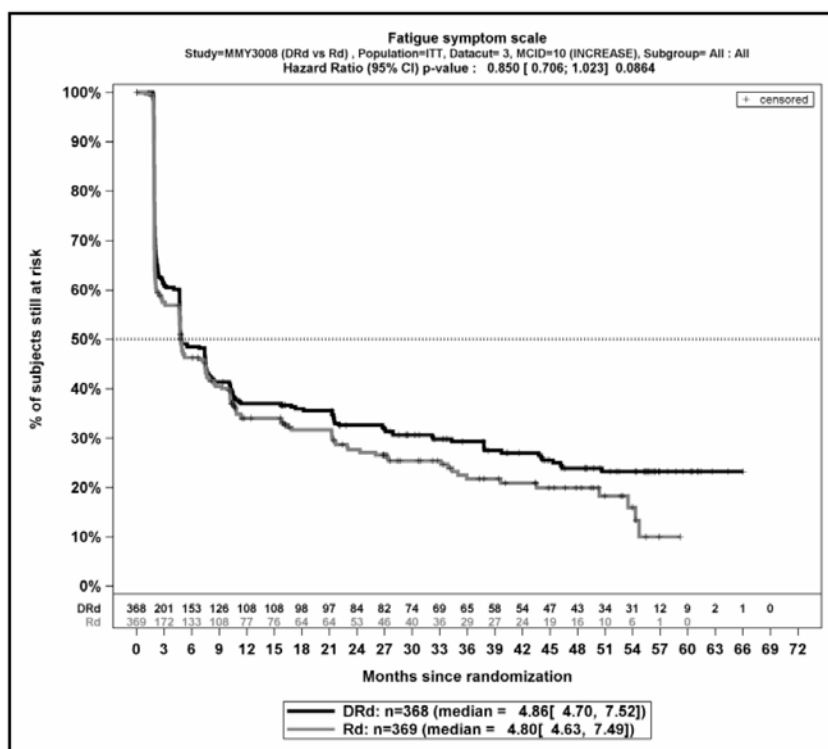


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

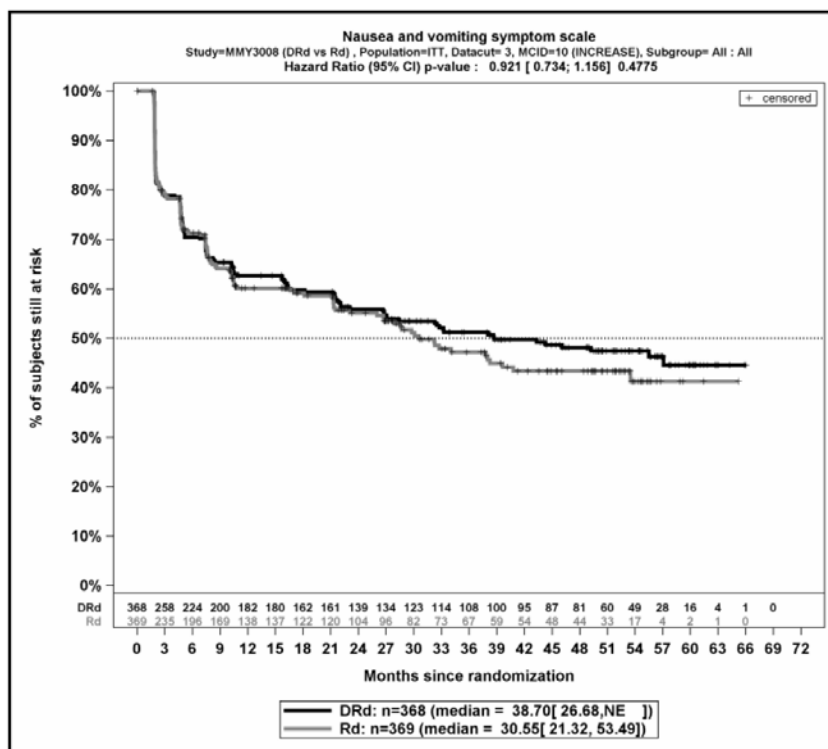


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

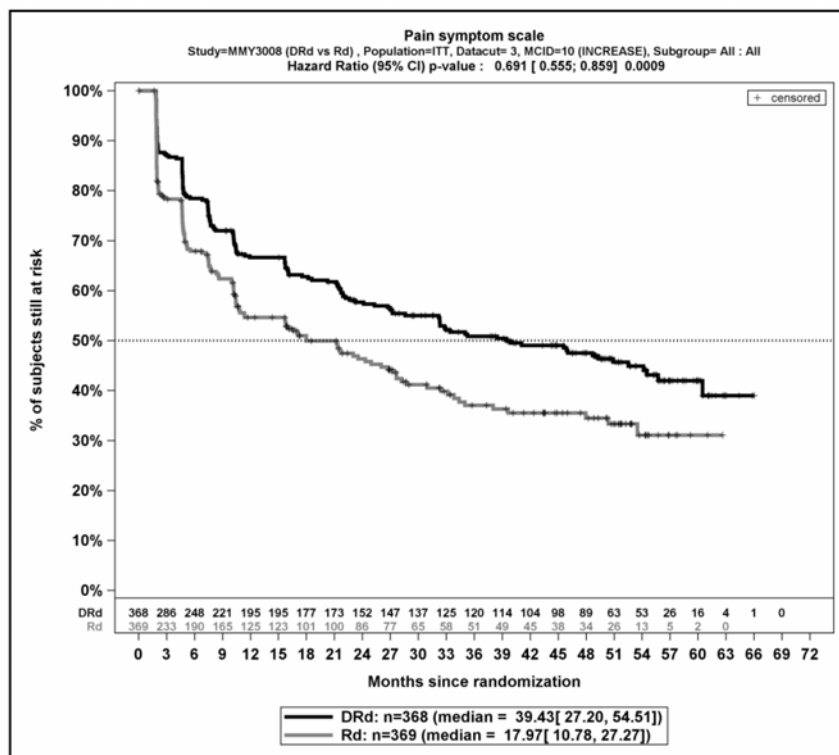


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

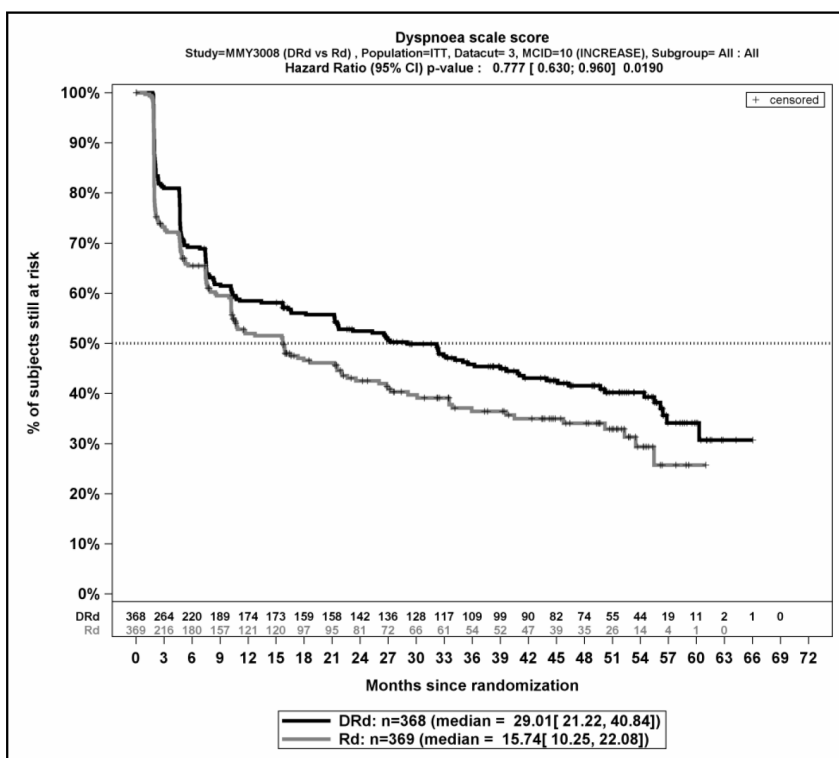


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

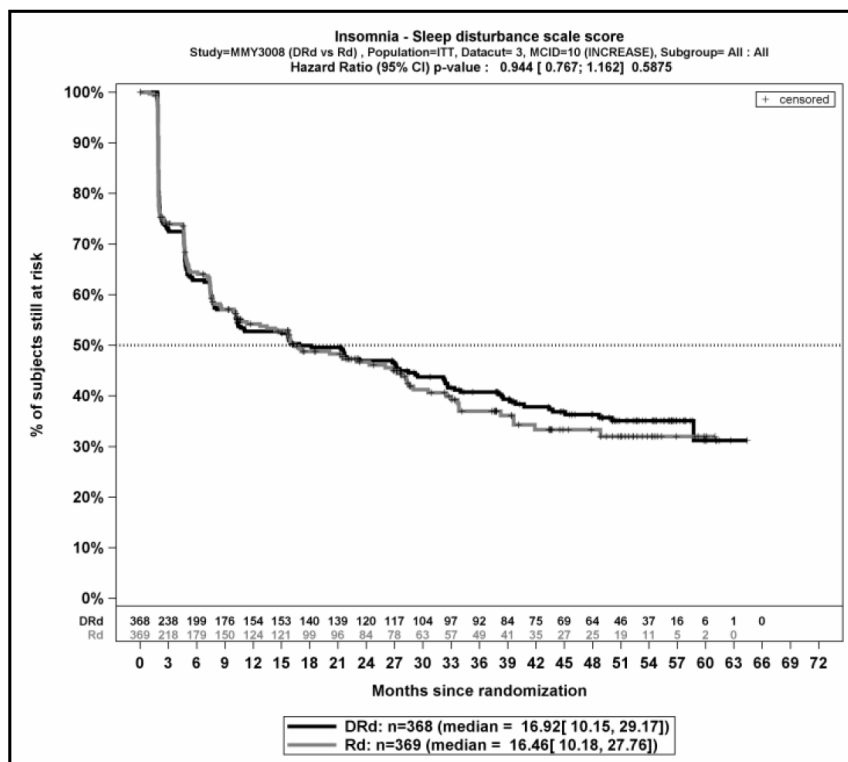


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

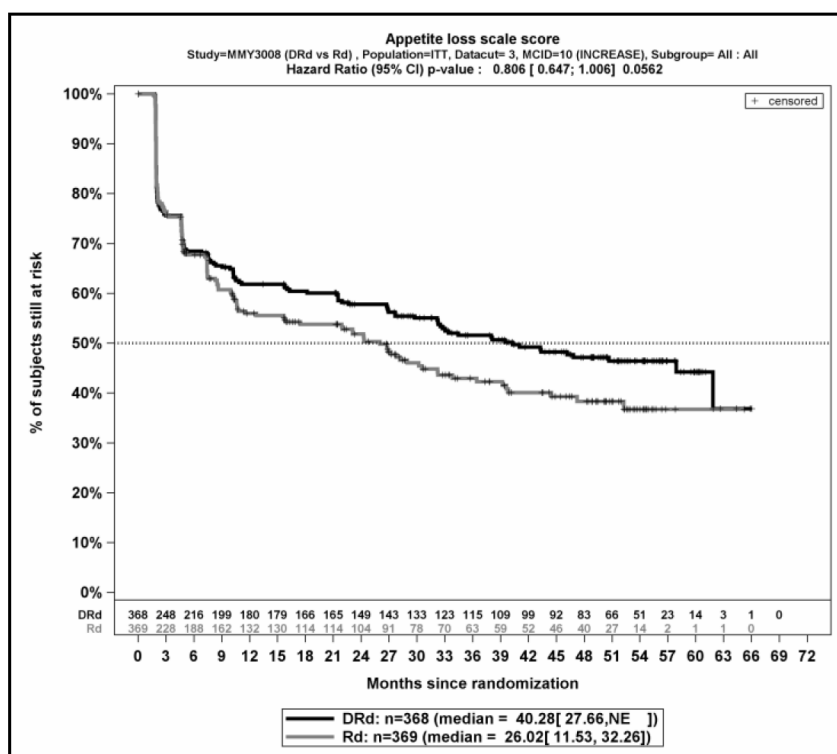


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

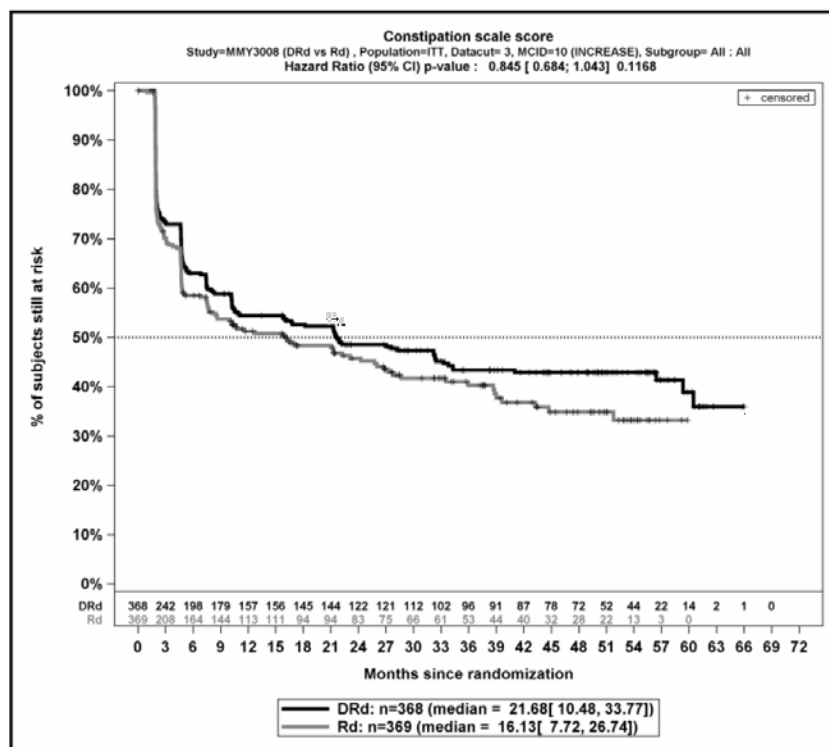


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

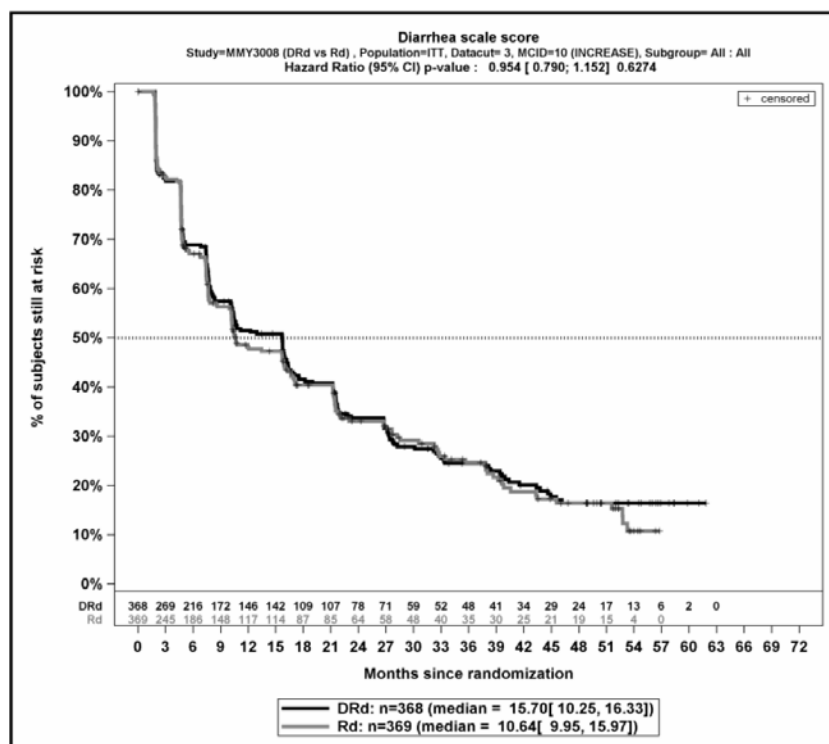


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

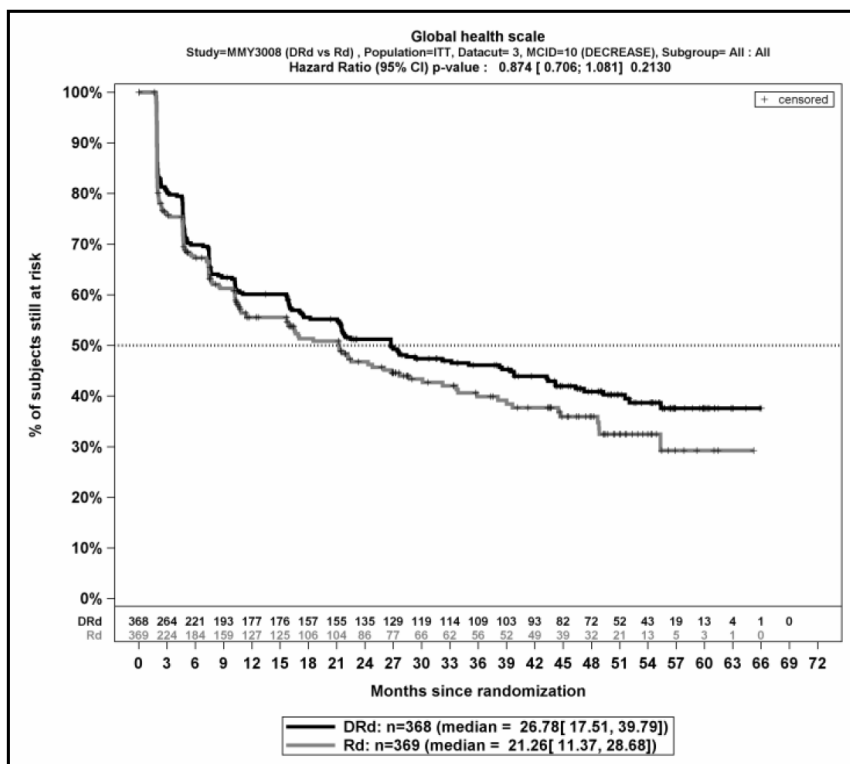


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

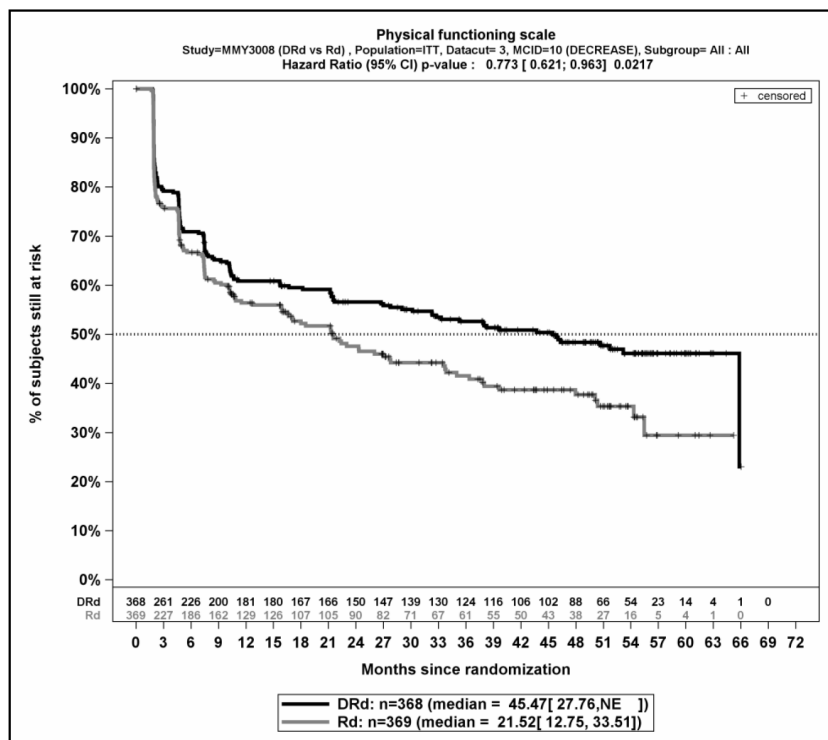


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

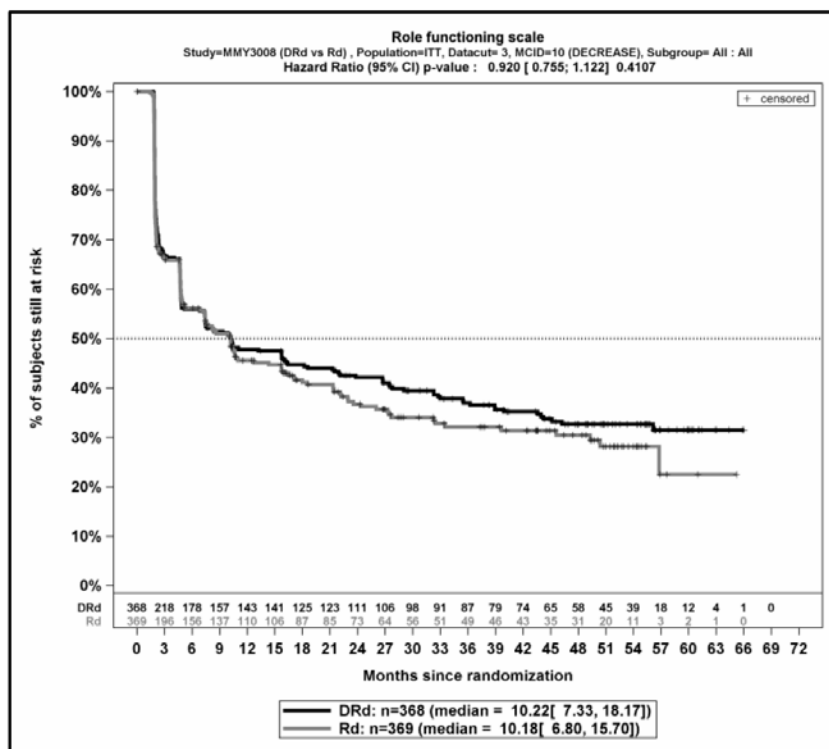


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

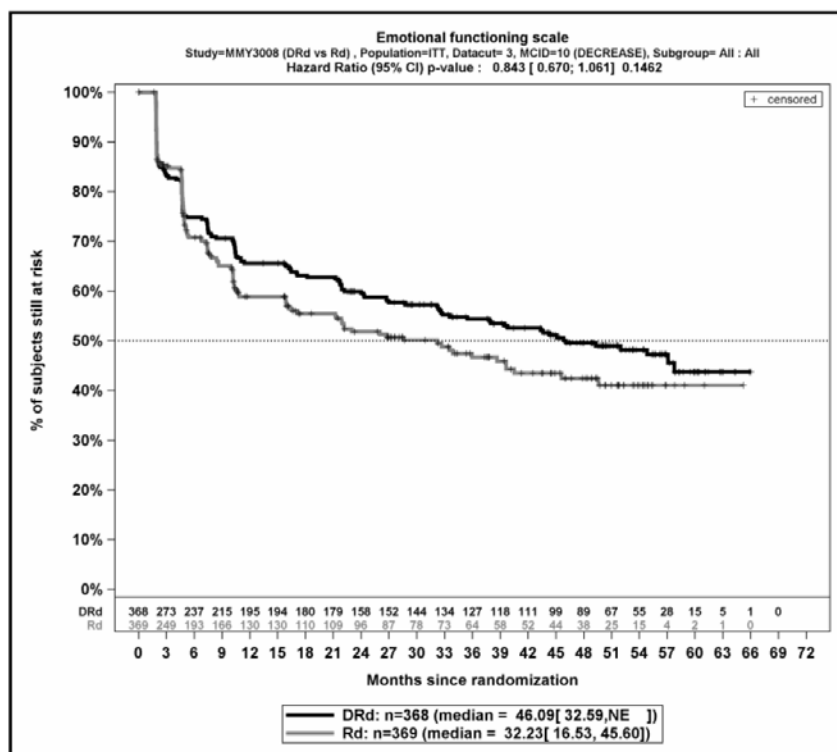


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

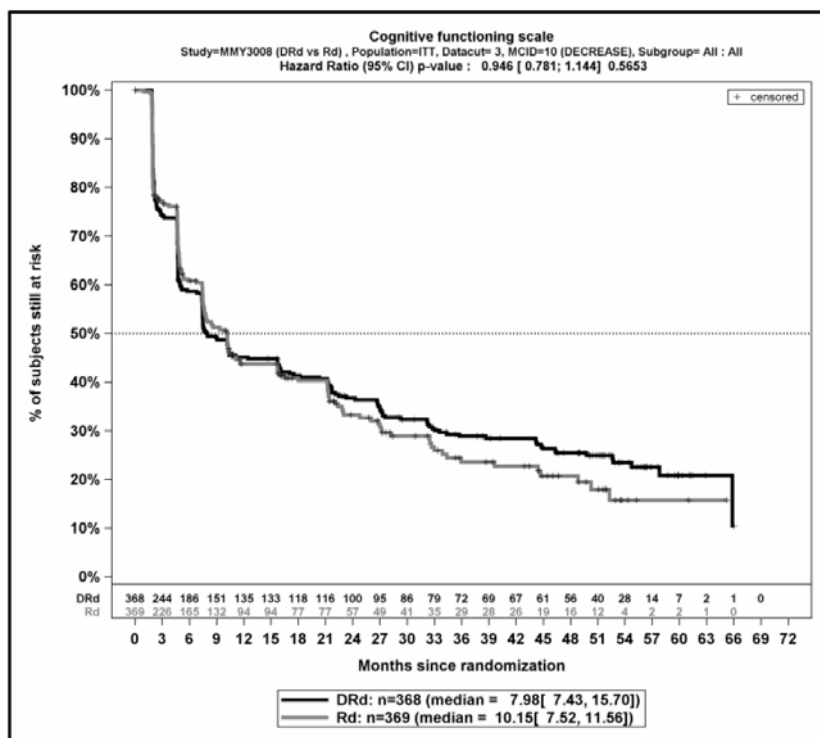


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

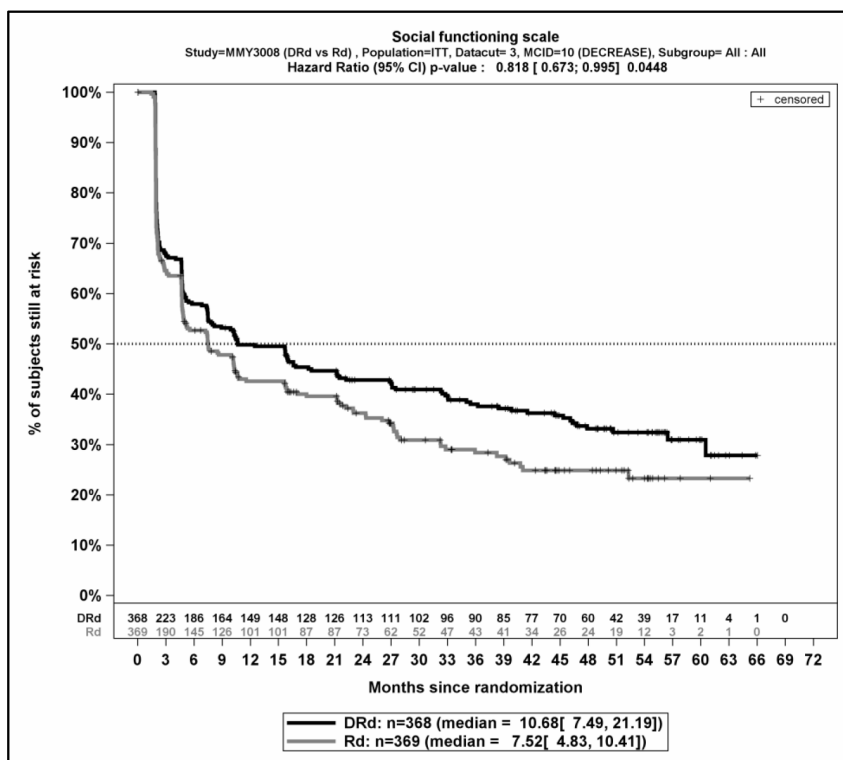


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

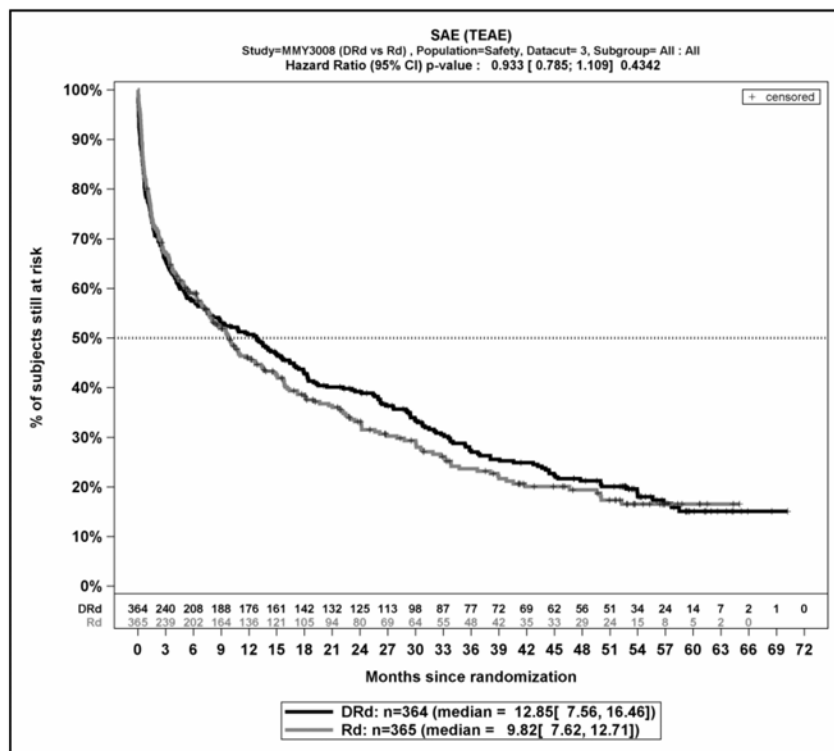


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs

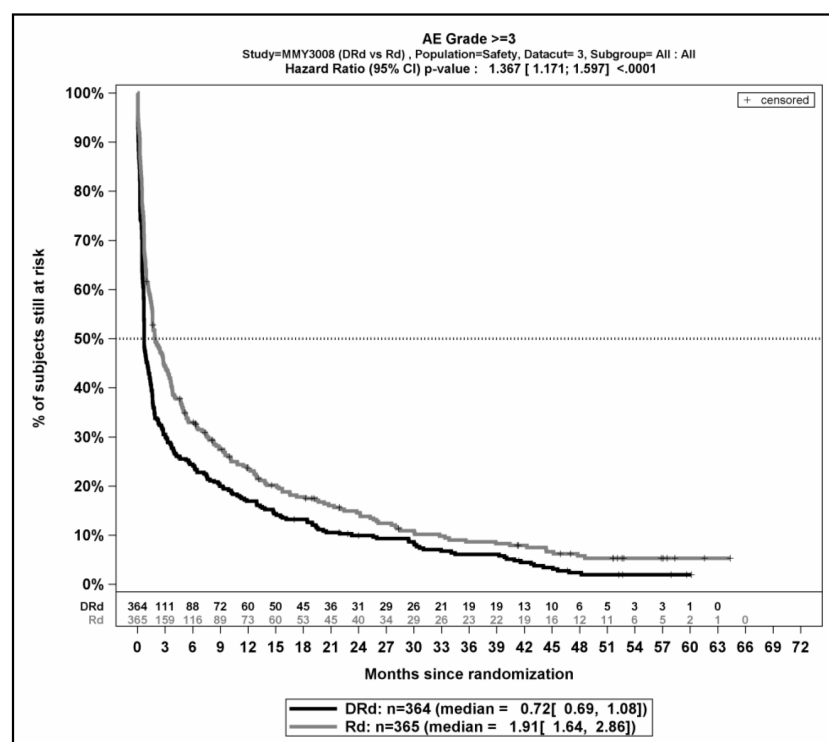


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs

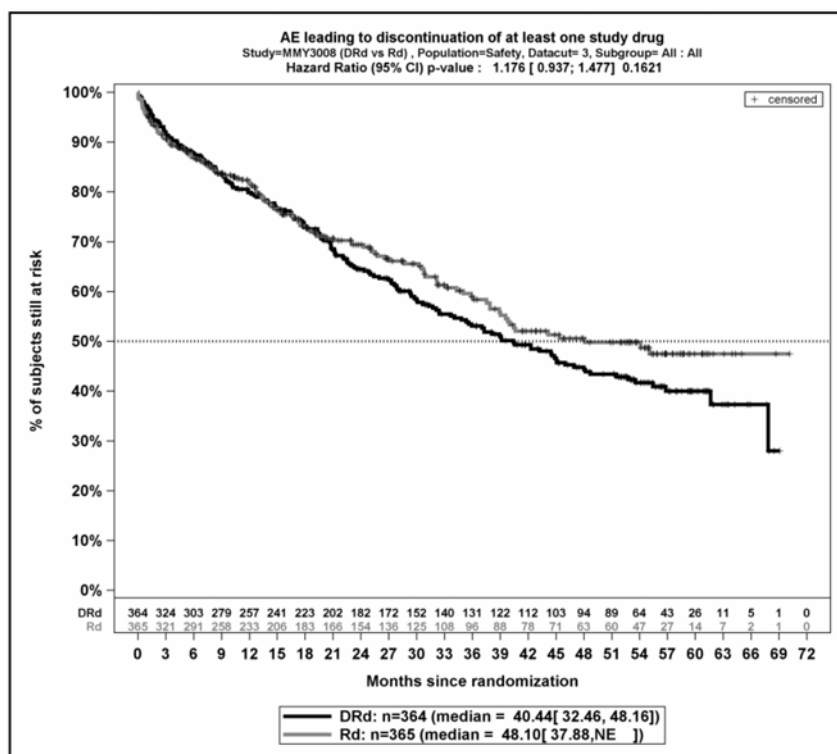


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)

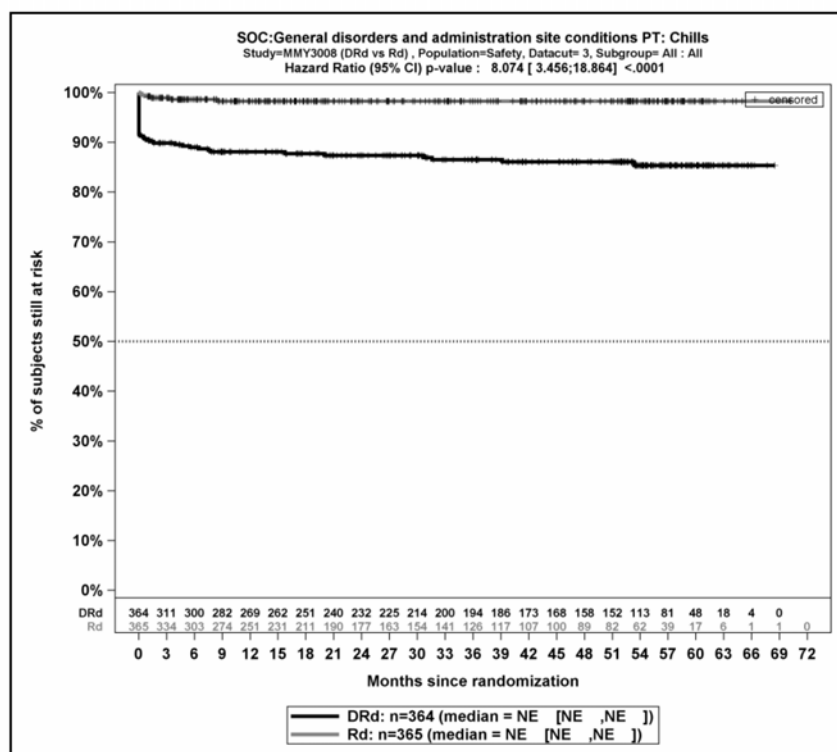


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schüttelfrost (PT, UEs)

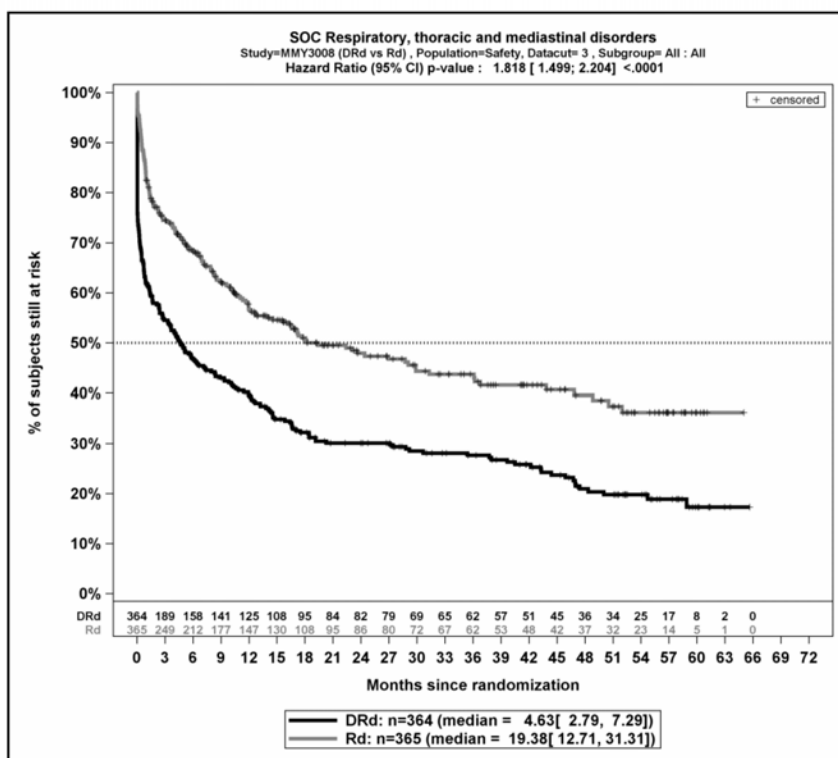


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)

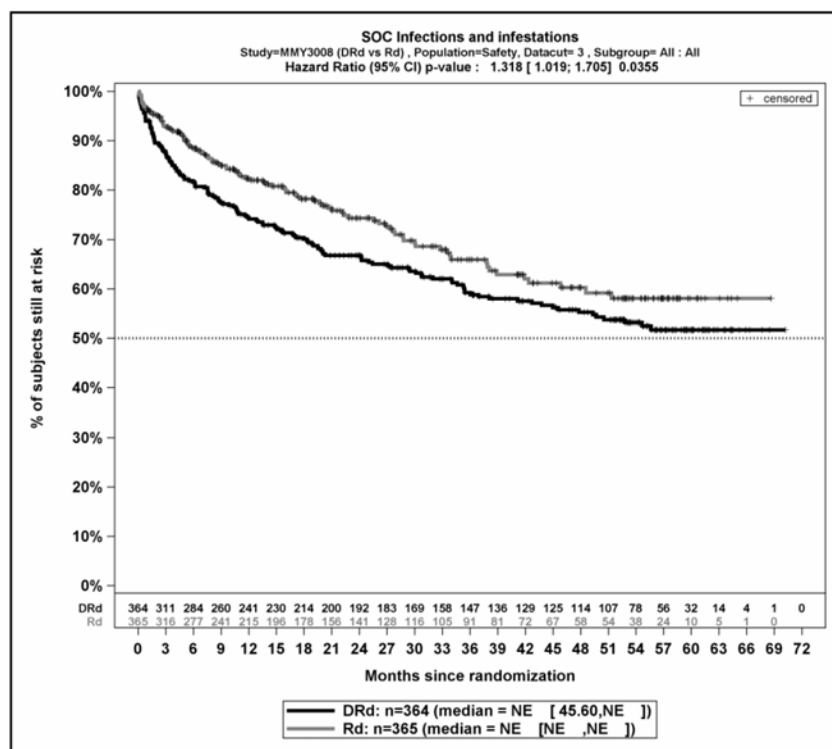


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)

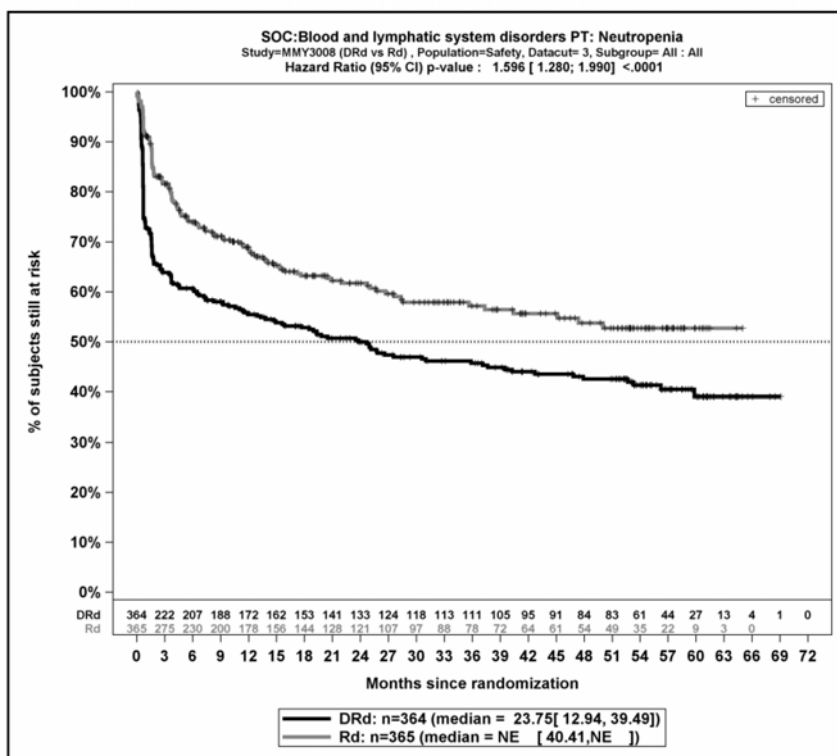


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs)

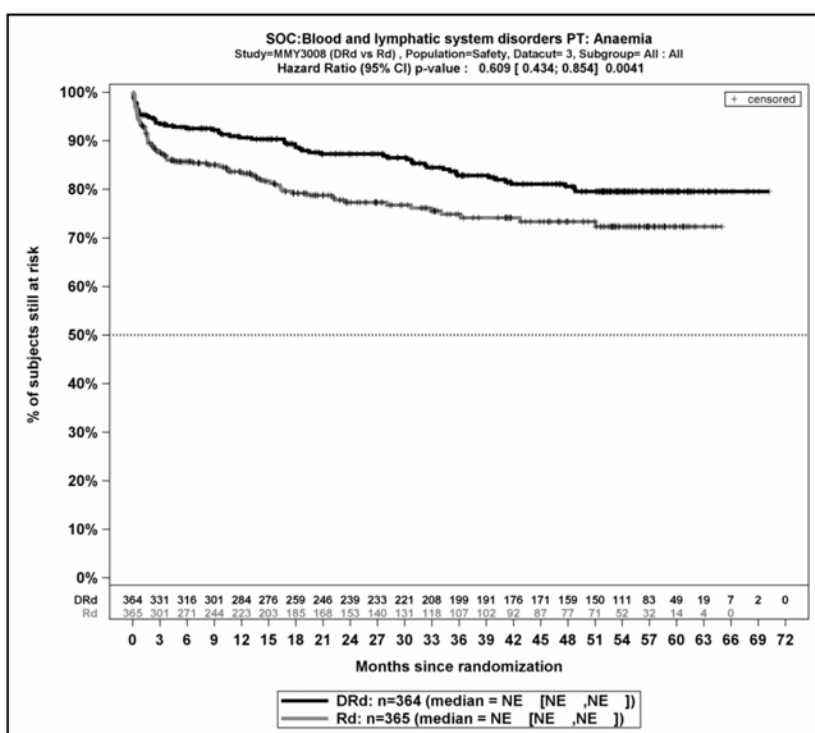


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs)

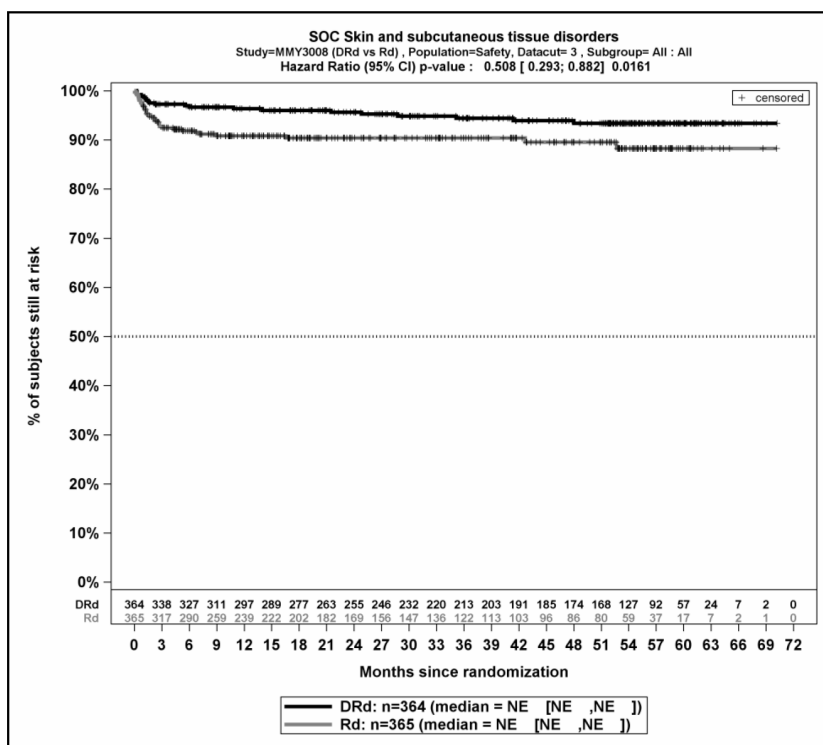


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs)

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten auftraten.

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
MAIA		
Gesamtrate UEs	364 (100)	363 (99,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	328 (90,1)	284 (77,8)
Bronchitis	124 (34,1)	85 (23,3)
Pneumonie	110 (30,2)	66 (18,1)
Infektion der oberen Atemwege	95 (26,1)	54 (14,8)
Nasopharyngitis	92 (25,3)	66 (18,1)
Harnwegsinfektion	78 (21,4)	49 (13,4)
Grippe	47 (12,9)	30 (8,2)
Rhinitis	38 (10,4)	23 (6,3)
Gastroenteritis	35 (9,6)	22 (6,0)
Infektion der unteren Atemwege	26 (7,1)	25 (6,8)
Sinusitis	26 (7,1)	17 (4,7)
Zystitis	24 (6,6)	10 (2,7)
Konjunktivitis	18 (4,9)	14 (3,8)
Pharyngitis	16 (4,4)	11 (3,0)
Zellulitis	16 (4,4)	15 (4,1)
Orale Candidose	15 (4,1)	17 (4,7)

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Zahnabszess	14 (3,8)	10 (2,7)
Sepsis	13 (3,6)	12 (3,3)
Hautinfektion	12 (3,3)	6 (1,6)
Herpes zoster	11 (3,0)	18 (4,9)
Zahninfektion	11 (3,0)	11 (3,0)
Divertikulitis	11 (3,0)	5 (1,4)
Erysipel	11 (3,0)	8 (2,2)
Onychomykose	10 (2,7)	4 (1,1)
Oraler Herpes	9 (2,5)	12 (3,3)
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	9 (2,5)	11 (3,0)
Gingivitis	5 (1,4)	10 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	327 (89,8)	285 (78,1)
Ermüdung	162 (44,5)	114 (31,2)
Ödem peripher	155 (42,6)	115 (31,5)
Asthenie	134 (36,8)	100 (27,4)
Fieber	96 (26,4)	67 (18,4)
Schüttelfrost	49 (13,5)	6 (1,6)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	26 (7,1)	23 (6,3)
Grippeähnliche Erkrankung	21 (5,8)	17 (4,7)
Periphere Schwellung	17 (4,7)	24 (6,6)
Schmerz	15 (4,1)	8 (2,2)
Unwohlsein	15 (4,1)	9 (2,5)
Gangstörung	14 (3,8)	10 (2,7)
Brustkorbbeschwerden	13 (3,6)	3 (0,8)
Ödem	12 (3,3)	4 (1,1)
Brustkorbschmerz	10 (2,7)	12 (3,3)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	10 (2,7)	19 (5,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	324 (89,0)	299 (81,9)
Diarrhö	239 (65,7)	187 (51,2)
Obstipation	157 (43,1)	137 (37,5)
Übelkeit	132 (36,3)	88 (24,1)
Erbrechen	75 (20,6)	50 (13,7)
Abdominalschmerz	57 (15,7)	43 (11,8)
Schmerzen Oberbauch	40 (11,0)	30 (8,2)
Dyspepsie	30 (8,2)	31 (8,5)

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Stomatitis	25 (6,9)	13 (3,6)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	21 (5,8)	23 (6,3)
Zahnschmerzen	20 (5,5)	20 (5,5)
Hämorrhoiden	19 (5,2)	11 (3,0)
Leistenbruch	16 (4,4)	8 (2,2)
Bauch aufgetrieben	16 (4,4)	12 (3,3)
Gastritis	14 (3,8)	10 (2,7)
Mundtrockenheit	14 (3,8)	21 (5,8)
Rektalblutung	12 (3,3)	9 (2,5)
Karies	11 (3,0)	4 (1,1)
Flatulenz	10 (2,7)	4 (1,1)
Dysphagie	7 (1,9)	11 (3,0)
Mundulzeration	6 (1,6)	10 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	301 (82,7)	267 (73,2)
Rückenschmerzen	149 (40,9)	109 (29,9)
Muskelspasmen	110 (30,2)	84 (23,0)
Arthralgie	105 (28,8)	79 (21,6)
Schmerz in einer Extremität	80 (22,0)	58 (15,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	73 (20,1)	56 (15,3)
Knochenschmerzen	44 (12,1)	40 (11,0)
Muskuläre Schwäche	41 (11,3)	26 (7,1)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	40 (11,0)	47 (12,9)
Myalgie	35 (9,6)	28 (7,7)
Nackenschmerzen	30 (8,2)	31 (8,5)
Osteoarthrose	29 (8,0)	23 (6,3)
Wirbelsäulenschmerz	20 (5,5)	22 (6,0)
Arthritis	17 (4,7)	8 (2,2)
Kieferschmerzen	16 (4,4)	15 (4,1)
Gelenkschwellung	16 (4,4)	11 (3,0)
Bandscheibenprotrusion	10 (2,7)	2 (0,5)
Osteonekrose des Kiefers	8 (2,2)	12 (3,3)
Flankenschmerz	7 (1,9)	10 (2,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	295 (81,0)	252 (69,0)
Neutropenie	223 (61,3)	165 (45,2)
Anämie	154 (42,3)	150 (41,1)
Thrombozytopenie	79 (21,7)	77 (21,1)

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Leukopenie	73 (20,1)	41 (11,2)
Lymphopenie	72 (19,8)	48 (13,2)
Febrile Neutropenie	15 (4,1)	11 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	282 (77,5)	241 (66,0)
Periphere sensorische Neuropathie	110 (30,2)	65 (17,8)
Schwindelgefühl	78 (21,4)	66 (18,1)
Kopfschmerz	77 (21,2)	43 (11,8)
Parästhesie	65 (17,9)	31 (8,5)
Tremor	63 (17,3)	51 (14,0)
Geschmacksstörung	28 (7,7)	17 (4,7)
Ischialgie	27 (7,4)	19 (5,2)
Hypästhesie	22 (6,0)	17 (4,7)
Synkope	21 (5,8)	12 (3,3)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	20 (5,5)	10 (2,7)
Geschmacksstörung	14 (3,8)	19 (5,2)
Kognitive Störung	13 (3,6)	7 (1,9)
Präsynkope	11 (3,0)	6 (1,6)
Ageusie	11 (3,0)	6 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	267 (73,4)	179 (49,0)
Husten	122 (33,5)	64 (17,5)
Dyspnoe	117 (32,1)	63 (17,3)
Schmerzen im Oropharynx	31 (8,5)	10 (2,7)
Rhinorrhoe	29 (8,0)	12 (3,3)
Dysphonie	29 (8,0)	19 (5,2)
Belastungsdyspnoe	29 (8,0)	25 (6,8)
Lungenembolie	26 (7,1)	20 (5,5)
Husten mit Auswurf	22 (6,0)	10 (2,7)
Epistaxis	22 (6,0)	20 (5,5)
Nasenverstopfung	21 (5,8)	9 (2,5)
Allergische Rhinitis	16 (4,4)	9 (2,5)
Giemen	12 (3,3)	2 (0,5)
Rachenreizung	11 (3,0)	2 (0,5)
Bronchospasmus	11 (3,0)	0 (0)
Hypoxie	10 (2,7)	4 (1,1)
Pleuraerguss	5 (1,4)	10 (2,7)

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	246 (67,6)	197 (54,0)
Hypokaliämie	95 (26,1)	70 (19,2)
Appetit vermindert	93 (25,5)	66 (18,1)
Hypokalzämie	58 (15,9)	36 (9,9)
Hyperglykämie	53 (14,6)	28 (7,7)
Dehydration	28 (7,7)	20 (5,5)
Hypomagnesiämie	27 (7,4)	31 (8,5)
Hypophosphatämie	21 (5,8)	9 (2,5)
Hyponatriämie	20 (5,5)	18 (4,9)
Gicht	20 (5,5)	18 (4,9)
Hyperkaliämie	19 (5,2)	12 (3,3)
Vitamin D-Mangel	15 (4,1)	6 (1,6)
Eisenmangel	14 (3,8)	5 (1,4)
Vitamin B12-Mangel	13 (3,6)	6 (1,6)
Hypoalbuminämie	13 (3,6)	10 (2,7)
Hypoglykämie	10 (2,7)	4 (1,1)
Hyperurikämie	7 (1,9)	11 (3,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	216 (59,3)	200 (54,8)
Ausschlag	70 (19,2)	73 (20)
Pruritus	41 (11,3)	35 (9,6)
Trockene Haut	30 (8,2)	19 (5,2)
Erythem	30 (8,2)	22 (6,0)
Hyperhidrose	23 (6,3)	5 (1,4)
Ausschlag makulo-papulös	23 (6,3)	10 (2,7)
Hautläsion	14 (3,8)	8 (2,2)
Keratosis actinica	14 (3,8)	13 (3,6)
Nächtliche Schweißausbrüche	14 (3,8)	20 (5,5)
Hautulkus	12 (3,3)	9 (2,5)
Ekchymose	11 (3,0)	8 (2,2)
Psychiatrische Erkrankungen	198 (54,4)	202 (55,3)
Schlaflosigkeit	122 (33,5)	116 (31,8)
Angst	38 (10,4)	38 (10,4)
Depression	34 (9,3)	35 (9,6)
Verwirrtheitszustand	31 (8,5)	22 (6,0)
Agitiertheit	19 (5,2)	10 (2,7)
Reizbarkeit	17 (4,7)	16 (4,4)

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Schlafstörung	10 (2,7)	10 (2,7)
Gefäßerkrankungen	187 (51,4)	152 (41,6)
Hypertonie	61 (16,8)	30 (8,2)
Hypotonie	42 (11,5)	34 (9,3)
Tiefe Beinvenenthrombose	35 (9,6)	38 (10,4)
Hämatom	31 (8,5)	24 (6,6)
Hitzegefühl	16 (4,4)	10 (2,7)
Hitzewallung	13 (3,6)	14 (3,8)
Untersuchungen	182 (50)	128 (35,1)
Gewicht erniedrigt	111 (30,5)	69 (18,9)
Kreatinin im Blut erhöht	31 (8,5)	20 (5,5)
Gewicht erhöht	27 (7,4)	8 (2,2)
Alaninaminotransferase erhöht	20 (5,5)	15 (4,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	19 (5,2)	9 (2,5)
Aspartataminotransferase erhöht	16 (4,4)	14 (3,8)
C-reaktives Protein erhöht	9 (2,5)	15 (4,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	170 (46,7)	133 (36,4)
Sturz	38 (10,4)	25 (6,8)
Kontusion	36 (9,9)	31 (8,5)
Hauteinriss	18 (4,9)	17 (4,7)
Rippenfraktur	16 (4,4)	7 (1,9)
Verletzung der Gliedmaßen	14 (3,8)	14 (3,8)
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	14 (3,8)	14 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	156 (42,9)	110 (30,1)
Akute Nierenschädigung	38 (10,4)	29 (7,9)
Chronische Nierenerkrankung	38 (10,4)	22 (6,0)
Nierenfunktions-beeinträchtigung	34 (9,3)	34 (9,3)
Dysurie	20 (5,5)	11 (3,0)
Hämaturie	19 (5,2)	6 (1,6)
Harnretention	17 (4,7)	11 (3,0)
Nykturie	12 (3,3)	5 (1,4)
Harninkontinenz	12 (3,3)	10 (2,7)
Augenerkrankungen	154 (42,3)	147 (40,3)
Katarakt	90 (24,7)	82 (22,5)
Sehen verschwommen	30 (8,2)	19 (5,2)
Trockenes Auge	12 (3,3)	14 (3,8)

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Sehschärfe vermindert	10 (2,7)	11 (3,0)
Sehverschlechterung	8 (2,2)	10 (2,7)
Herzerkrankungen	121 (33,2)	109 (29,9)
Vorhofflimmern	32 (8,8)	43 (11,8)
Herzinsuffizienz	15 (4,1)	15 (4,1)
Palpitationen	14 (3,8)	9 (2,5)
Sinustachykardie	10 (2,7)	8 (2,2)
Bradykardie	9 (2,5)	13 (3,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	82 (22,5)	52 (14,2)
Basalzellkarzinom	26 (7,1)	12 (3,3)
Plattenepithelkarzinom der Haut	23 (6,3)	12 (3,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	61 (16,8)	44 (12,1)
Vertigo	20 (5,5)	20 (5,5)
Hypakusis	12 (3,3)	8 (2,2)
Tinnitus	12 (3,3)	6 (1,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	45 (12,4)	24 (6,6)
Hyperbilirubinämie	12 (3,3)	5 (1,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	44 (12,1)	18 (4,9)
Beckenschmerz	11 (3,0)	4 (1,1)
Erkrankungen des Immunsystems	37 (10,2)	13 (3,6)
Hypogammaglobulinämie	19 (5,2)	3 (0,8)
Endokrine Erkrankungen	19 (5,2)	11 (3,0)
a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
MAIA		
Gesamtrate SUEs	281 (77,2)	257 (70,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	149 (40,9)	98 (26,8)
Pneumonie	66 (18,1)	39 (10,7)
Grippe	16 (4,4)	8 (2,2)
Bronchitis	15 (4,1)	6 (1,6)
Infektion der unteren Atemwege	11 (3,0)	12 (3,3)
Sepsis	11 (3,0)	10 (2,7)
Harnwegsinfektion	10 (2,7)	7 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54 (14,8)	44 (12,1)
Diarrhö	11 (3,0)	7 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	53 (14,6)	43 (11,8)
Rückenschmerzen	14 (3,8)	9 (2,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	51 (14,0)	33 (9,0)
Erkrankungen des Nervensystems	47 (12,9)	37 (10,1)
Herzerkrankungen	45 (12,4)	47 (12,9)
Vorhofflimmern	10 (2,7)	15 (4,1)
Herzinsuffizienz	5 (1,4)	11 (3,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39 (10,7)	42 (11,5)
Fieber	19 (5,2)	11 (3,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (0,8)	12 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	39 (10,7)	32 (8,8)
Lungenembolie	16 (4,4)	14 (3,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	35 (9,6)	26 (7,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (7,7)	25 (6,8)
Akute Nierenschädigung	14 (3,8)	14 (3,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (6,0)	22 (6,0)
Gefäßerkrankungen	20 (5,5)	22 (6,0)
Tiefe Beinvenenthrombose	6 (1,6)	10 (2,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (5,2)	23 (6,3)
Febrile Neutropenie	11 (3,0)	9 (2,5)
Anämie	6 (1,6)	12 (3,3)

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (3,0)	8 (2,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (0,8)	15 (4,1)
a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
MAIA		
Gesamtrate schwere UEs	350 (96,2)	324 (88,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	246 (67,6)	199 (54,5)
Neutropenie	197 (54,1)	135 (37,0)
Anämie	61 (16,8)	79 (21,6)
Lymphopenie	60 (16,5)	41 (11,2)
Leukopenie	42 (11,5)	23 (6,3)
Thrombozytopenie	32 (8,8)	34 (9,3)
Febrile Neutropenie	15 (4,1)	11 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	151 (41,5)	106 (29,0)
Pneumonie	70 (19,2)	39 (10,7)
Grippe	14 (3,8)	9 (2,5)
Sepsis	13 (3,6)	12 (3,3)
Bronchitis	12 (3,3)	6 (1,6)
Harnwegsinfektion	11 (3,0)	9 (2,5)
Infektion der unteren Atemwege	10 (2,7)	12 (3,3)

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	93 (25,5)	80 (21,9)
Hypokaliämie	46 (12,6)	36 (9,9)
Hyperglykämie	28 (7,7)	14 (3,8)
Hypophosphatämie	12 (3,3)	4 (1,1)
Hyponatriämie	9 (2,5)	12 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	83 (22,8)	61 (16,7)
Diarrhö	32 (8,8)	22 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	73 (20,1)	68 (18,6)
Ermüdung	32 (8,8)	17 (4,7)
Asthenie	19 (5,2)	17 (4,7)
Fieber	10 (2,7)	9 (2,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	4 (1,1)	11 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	66 (18,1)	58 (15,9)
Rückenschmerzen	14 (3,8)	14 (3,8)
Arthralgie	11 (3,0)	8 (2,2)
Erkrankungen des Nervensystems	63 (17,3)	45 (12,3)
Synkope	10 (2,7)	7 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	59 (16,2)	37 (10,1)
Lungenembolie	26 (7,1)	20 (5,5)
Dyspnoe	12 (3,3)	4 (1,1)
Gefäßerkrankungen	54 (14,8)	36 (9,9)
Hypertonie	31 (8,5)	16 (4,4)
Augenerkrankungen	47 (12,9)	44 (12,1)
Katarakt	40 (11,0)	39 (10,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	47 (12,9)	41 (11,2)
Akute Nierenschädigung	19 (5,2)	12 (3,3)
Chronische Nierenerkrankung	19 (5,2)	10 (2,7)
Herzerkrankungen	45 (12,4)	43 (11,8)
Vorhofflimmern	12 (3,3)	14 (3,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	40 (11,0)	38 (10,4)

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	37 (10,2)	18 (4,9)
Untersuchungen	30 (8,2)	24 (6,6)
Gewicht erniedrigt	10 (2,7)	11 (3,0)
Psychiatrische Erkrankungen	29 (8,0)	32 (8,8)
Schlaflosigkeit	11 (3,0)	14 (3,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	20 (5,5)	8 (2,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (5,5)	35 (9,6)
Ausschlag	9 (2,5)	12 (3,3)
a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
MAIA		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)	176 (48,4)	131 (35,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (9,1)	15 (4,1)
Ermüdung	13 (3,6)	4 (1,1)
Asthenie	8 (2,2)	4 (1,1)
Ödem peripher	7 (1,9)	3 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (8,5)	15 (4,1)
Diarrhö	20 (5,5)	8 (2,2)
Obstipation	4 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	28 (7,7)	18 (4,9)
Periphere sensorische Neuropathie	7 (1,9)	0 (0)

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 364	Lenalidomid + Dexamethason N = 365
Psychiatrische Erkrankungen	28 (7,7)	25 (6,8)
Schlaflosigkeit	13 (3,6)	9 (2,5)
Verwirrtheitszustand	3 (0,8)	4 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (4,4)	3 (0,8)
Muskelspasmen	4 (1,1)	0 (0)
Muskuläre Schwäche	4 (1,1)	2 (0,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (3,8)	4 (1,1)
Neutropenie	8 (2,2)	1 (0,3)
Anämie	4 (1,1)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	4 (1,1)	2 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (3,8)	11 (3,0)
Hyperglykämie	6 (1,6)	6 (1,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (3,6)	7 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (3,3)	13 (3,6)
Pneumonie	3 (0,8)	5 (1,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (2,7)	15 (4,1)
Ausschlag	4 (1,1)	3 (0,8)
Gefäßerkrankungen	10 (2,7)	5 (1,4)
Tiefe Beinvenenthrombose	3 (0,8)	4 (1,1)
Herzerkrankungen	8 (2,2)	5 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (2,2)	4 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (1,9)	4 (1,1)
Untersuchungen	4 (1,1)	3 (0,8)
Augenerkrankungen	3 (0,8)	5 (1,4)
Katarakt	2 (0,5)	4 (1,1)
a. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente; Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

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

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MAIA (3. Datenschnitt 19.02.2021)					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^b)					
7 Punkte	368	17,41 [10,15; 26,97] 198 (53,8)	369	10,28 [7,52; 17,02] 191 (51,8)	0,82 [0,67; 1,01]; 0,062
10 Punkte	368	22,60 [15,70; 33,54] 186 (50,5)	369	15,70 [9,27; 24,31] 178 (48,2)	0,84 [0,68; 1,03]; 0,101
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium, Region und Alter					
b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um die jeweilige Punktzahl (Skalenspannweite 0 bis 100).					
EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

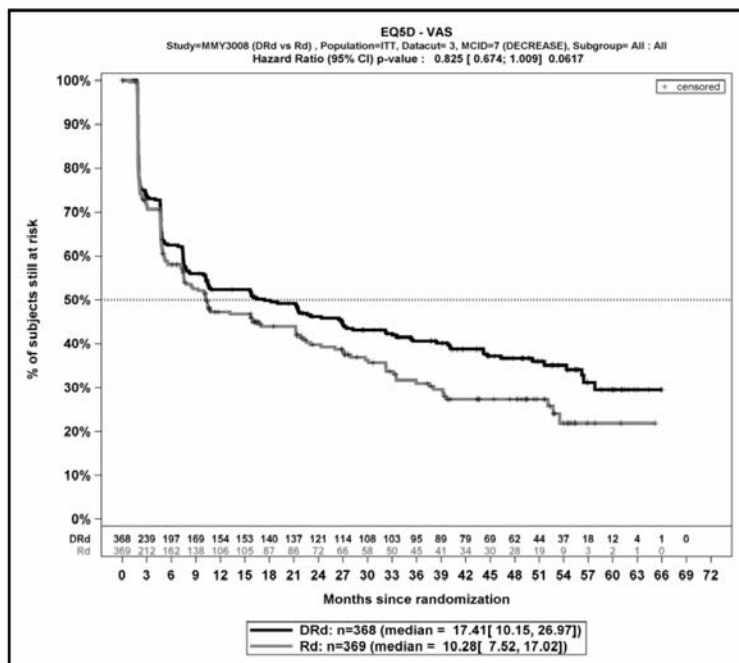


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (erstmalige Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)

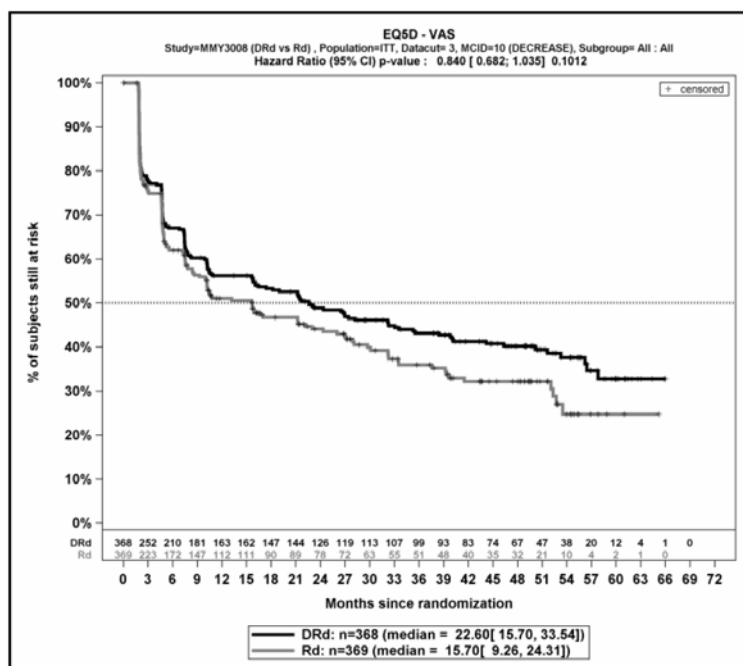


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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