

Daratumumab

(neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG



Projekt: A25-108 Version: 1.0 Stand: 13.11.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 2135

DOI: 10.60584/A25-108

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

18.08.2025

Interne Projektnummer

A25-108

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-108>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Siegburger Str. 237

50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet);

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff:

TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-108>.

Schlagwörter

Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason, Multiples Myelom,
Nutzenbewertung, NCT03652064

Keywords

Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone, Multiple Myeloma, Benefit
Assessment, NCT03652064

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochen Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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 van Lier.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Plasmozytom/Multiples Myelom NRW für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Plasmozytom/Multiples Myelom NRW waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Goddon
- Ivona Djuric
- Stefan Kobza
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Felix Schwarz
- Dorothea Sow
- Carolin Weigel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist, erfolgte im Rahmen der Nutzenbewertung A24-114 [1].

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, 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 18.08.2025 übermittelt.

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.

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, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (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“. 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
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite	
I	Tabellenverzeichnis	I.3
I	Abbildungsverzeichnis	I.5
I	Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1	Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2	Fragestellung	I.18
I 3	Informationsbeschaffung und Studienpool	I.20
I 3.1	Eingeschlossene Studien	I.20
I 3.2	Studiencharakteristika	I.21
I 4	Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.42
I 4.1	Eingeschlossene Endpunkte	I.42
I 4.2	Verzerrungspotenzial	I.44
I 4.3	Ergebnisse	I.46
I 4.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.52
I 5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.53
I 5.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene	I.53
I 5.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.57
I 6	Literatur	I.59
I Anhang A	Suchstrategien	I.62
I Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven	I.63
I Anhang B.1	Mortalität	I.63
I Anhang B.2	Morbidität	I.64
I Anhang B.2.1	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	I.64
I Anhang B.2.2	Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)	I.68
I Anhang B.2.3	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	I.69
I Anhang B.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.70
I Anhang B.3.1	EORTC QLQ-C30	I.70
I Anhang B.3.2	EORTC QLQ-MY20	I.73
I Anhang B.4	Nebenwirkungen	I.74
I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	I.77
I Anhang D	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.87

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.10
Tabelle 3: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.24
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.31
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.32
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.35
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen zusammen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.37
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.40
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.43
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.45

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.47
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.54
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.57
Tabelle 18: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.58
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.78
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.82
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.83
Tabelle 22: Häufige Abbrüche wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.85

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.63
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.64
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.64
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.65
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.65
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.66
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.66
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.67
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.67
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitssymptome (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.68
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkungen (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.68
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.69

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024.....	I.70
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.71
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.71
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.72
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.72
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.73
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.73
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.74
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024.....	I.74
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.75
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.75
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HTL, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024	I.76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CCI	Charlson Comorbidity Index
CD	Cluster of Differentiation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performances Status
eCRF	elektronischer Erhebungsbogen
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMN	European Myeloma Network
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging-System
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MRD	minimal residual disease (minimale Resterkrankung)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, 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 18.08.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (im Folgenden Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + 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 + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ 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 ▪ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie^b)

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert.

b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und benennt in Modul 3 A und Modul 4 A alle Therapieoptionen, berücksichtigt aber bei den Einschlusskriterien nicht die Option Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. Der pU begründet sein Vorgehen im Dossier nicht, legt aber Daten für den Vergleich mit Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (im Folgenden Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) vor. Das Vorgehen des pU hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere relevante Studie identifiziert wurde.

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

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die Studie CEPHEUS. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Nichteignung einer ASZT für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (siehe nachfolgend).

Studie CEPHEUS

Die Studie CEPHEUS ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet ist oder für die eine Hochdosistherapie mit nachfolgender ASZT geeignet ist, diese aber abgelehnt haben. Gemäß Einschlusskriterien war für Patientinnen und Patienten eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet, wenn diese ≥ 65 Jahre waren oder < 65 Jahre und gleichzeitig relevante Komorbiditäten aufwiesen. Ein Einschluss aufgrund von Ablehnung einer Hochdosistherapie mit nachfolgender ASZT war dementsprechend nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ohne relevante Komorbiditäten möglich. Zudem mussten Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performances Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen. Insgesamt wurden 395 Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme randomisiert, 197 in den Interventionsarm und 198 in den Vergleichsarm.

Die Studie CEPHEUS gliedert sich in 2 Behandlungsphasen. In den Zyklen 1 bis 8 (Zykluslänge 21 Tage) wurden die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mit Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason und im Vergleichsarm mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason behandelt. Anschließend wurde ab Zyklus 9 (Zykluslänge 28 Tage) Bortezomib als Bestandteil der Studienmedikation in beiden Behandlungsarmen abgesetzt und die Patientinnen und Patienten setzten die Behandlung mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason bzw. Lenalidomid + Dexamethason fort.

Die Behandlung im Interventionsarm bzw. im Vergleichsarm erfolgte gemäß Fachinformationen. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression gemäß International Myeloma Working Group(IMWG)-Kriterien oder inakzeptabler Toxizität. Bei Abbruch irgendeiner Komponente des Behandlungsschemas, konnte eine Weiterbehandlung mit den jeweils übrigen Komponenten erfolgen.

Primärer Endpunkt in der Studie CEPHEUS ist die minimale Resterkrankung(MRD)-Negativitätsrate (basierend auf dem Schwellenwert 10^{-5} an malignen Plasmazellen im Knochenmark). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der

Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt vom 07.05.2024 zur finalen Analyse zum PFS herangezogen.

Unsicherheiten der Studie CEPHEUS – Nichteignung der Studienpopulation für eine ASZT fraglich

Vorgehen des pU

Gemäß Einschlusskriterien der Studie CEPHEUS wurde für Patientinnen und Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren oder jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig relevante Komorbiditäten aufwiesen, eine Hochdosistherapie mit ASZT als nicht geeignet angesehen. Zudem wurden auch Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre, für die eine Hochdosistherapie mit ASZT zwar geeignet war, diese aber von der Patientin bzw. dem Patienten abgelehnt wurde, eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die eine ASZT ablehnen, für die eine ASZT aber grundsätzlich infrage kommt, sind gemäß Europäischer Arzneimittel-Agentur (EMA) nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets. Des Weiteren eignet sich gemäß aktuell gültiger Leitlinienempfehlungen das Kriterium Alter allein nicht, um die Nichteignung für eine ASZT festzustellen. Wichtiger als das chronologische Alter wird aktuell das biologische Alter bei gutem Allgemeinzustand zur Beurteilung der Eignung für eine ASZT eingeschätzt. Eine obere Altersgrenze für die Durchführung einer ASZT ist schwer zu definieren. Vielmehr sind bei der Therapieentscheidung patientenindividuelle Faktoren unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten, der funktionelle Status sowie die soziale Einbindung zu berücksichtigen. Demzufolge ist es für die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung nicht sachgerecht, eine Nichteignung einer ASZT für Patientinnen und Patienten allein aufgrund des Alters festzustellen, so wie es gemäß der Einschlusskriterien der Studie CEPHEUS bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre erfolgte. Gemäß elektronischem Erhebungsbogen (eCRF) erfolgte für alle Patientinnen und Patienten jünger als 70 Jahre in der Studie CEPHEUS jedoch zusätzlich eine patientenindividuelle Einschätzung der ASZT-Eignung bzw. ASZT-Nichteignung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt.

Der pU adressiert in Modul 4 A die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung der Studie CEPHEUS zur Abbildung der zu bewertenden Population und stellt als Annäherung an eine Population, für die eine ASZT nicht geeignet ist, post hoc Auswertungen für die Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ dar. Diese Teilpopulation umfasst folgende Patientinnen und Patienten:

- Alter < 70 Jahre, für die eine ASZT nach Einschätzung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt nicht geeignet ist
- Alter ≥ 70 Jahre

Diese Kriterien erfüllen in der Studie CEPHEUS 73 % (289 von 395) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation.

Der pU legt in Modul 4 A zudem post hoc Auswertungen zur Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ in Form von Subgruppenanalysen basierend auf der zuvor beschriebenen Teilpopulation vor. Die Operationalisierung für die Nichteignung für eine ASZT gemäß EMA-Kriterien umfasst folgende Patientinnen und Patienten:

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

Diese Kriterien erfüllen 79 % (227 von 289) der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“.

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU in Modul 4 A die Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ heran.

Bewertung des Vorgehens des pU und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Die Bildung der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ durch Ausschluss der Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT geeignet ist (27 % der Gesamtpopulation, bestehend aus Patientinnen und Patienten, die eine ASZT abgelehnt haben), sowie darauf aufbauend die Bildung der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ durch den pU ist nachvollziehbar. Hierdurch wird eine Annäherung an die für die Nutzenbewertung relevante Population der Fragestellung erreicht. Allerdings bestehen in beiden Teilpopulationen Unsicherheiten, die im Folgenden beschrieben werden.

Für alle Patientinnen und Patienten, die jünger als 70 Jahre waren, erfolgte in der Studie CEPHEUS eine patientenindividuelle Einschätzung der ASZT-Eignung bzw. ASZT-Nichteignung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt. Eine solche patientenindividuelle Einschätzung erfolgte somit nur für 24 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“. Die patientenindividuelle Einschätzung wurde für Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre nicht vorgenommen (76 % der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“) und entsprechende Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln. Somit ergibt sich die Unsicherheit, dass der genaue Anteil der Patientinnen und Patienten in dieser Teilpopulation, für die tatsächlich patientenindividuell eine ASZT nicht geeignet gewesen wäre, unklar ist.

Ergänzend zur Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ legt der pU Auswertungen zur Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ in Form von Subgruppenanalysen vor. Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass der Vergleich der Patientencharakteristika sowie der Analysen zwischen den Populationen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede ergebe.

Diese Einschätzung ist sachgerecht. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Ergebnisse zwischen der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ und der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ für die entscheidungsrelevanten Endpunkte im Allgemeinen sehr ähnlich sind. Zum anderen zeigen sich keine konsistenten und relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „ASZT-Nichteignung“ / „ASZT-Eignung“ (vom pU dargestellte Subgruppen: „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ vs. „ASZT-geeignet gemäß EMA-Kriterien“ [Patientinnen und Patienten im Alter von 65 bis 69 Jahren mit ECOG-PS von 0 oder 1]).

Da der Unterschied zwischen der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ und der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ allein auf Patientinnen und Patienten beruht, die eine patientenindividuelle Einschätzung bezüglich der ASZT-Nichteignung erhalten haben (65- bis 69-Jährige mit ECOG 0 bis 1 in der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“), stellt die Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ insgesamt eine bessere Annäherung an die Zielpopulation dar. Da sich zwischen den Teilpopulationen zudem vergleichbare Ergebnisse zeigen, werden die Ergebnisse der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ für die vorliegende Nutzenbewertung analog zum Vorgehen des pU herangezogen. Allerdings ist diese Teilpopulation weiterhin mit Unsicherheit behaftet (siehe vorherige Ausführungen). Diese Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller Endpunkte wird als hoch bewertet.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der ASZT-Nichteignung der eingeschlossenen relevanten Teilpopulation reduziert. Auf Basis der Ergebnisse der Studie CEPHEUS können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität*Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)**Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö*

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

Verstopfung

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

*Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-Multiple Myeloma 20 [MY20])**Krankheitssymptome und Nebenwirkungen*

Für die Endpunkte Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*EORTC QLQ-C30*

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

EORTC QLQ-MY20

Für die Endpunkte Zukunftsperspektive und Körperbild zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Periphere Neuropathie (schwere UEs)

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Es zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ 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 ▪ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie^b) 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert.
b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie
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.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (im Folgenden Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + 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 + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ 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 ▪ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie^b)

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert.

b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und benennt in Modul 3 A und Modul 4 A alle Therapieoptionen, berücksichtigt aber bei den Einschlusskriterien nicht die Option Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. Der pU begründet sein Vorgehen im Dossier nicht, legt aber Daten für den Vergleich mit Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (im Folgenden Bortezomib + Lenalidomid

+ Dexamethason) vor. Das Vorgehen des pU hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere relevante Studie identifiziert wurde (siehe Abschnitt I 3).

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 01.07.2025)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 01.07.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 08.07.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 09.07.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 04.09.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^c	Studie Dritter	Studienbericht	Register-einträge ^d	Publikation (ja / nein [Zitat])
54767414MMY3019 (CEPHEUS ^e)	ja	ja	nein	ja [3,4]	ja [5-7]	ja [8,9]
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 c. Studie, für die der pU Sponsor war d. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse e. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die Studie CEPHEUS. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Nichteignung einer ASZT für die

eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Diese Unsicherheit und ihre Auswirkung auf die vorliegende Nutzenbewertung werden in Abschnitt I 3.2 und I 4.2 beschrieben.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
CEPHEUS	RCT, offen, parallel	<p>Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für die eine Hochdosishchemotherapie mit ASZT nicht geeignet ist (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre, sofern relevante Komorbiditäten vorliegen) oder ▪ für die eine Hochdosistherapie mit ASZT geeignet ist, diese aber abgelehnt haben (< 65 Jahre) ▪ ECOG PS ≤ 2 	<p>Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a (N = 197)</p> <p>Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (N = 198)</p> <p>davon relevante Teilpopulation^d:</p> <p>Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a (n = 144)</p> <p>Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (n = 145)</p>	<p>Screening: bis zu 28 Tage</p> <p>Behandlung: bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität (Bortezomib max. 24 Wochen)</p> <p>Beobachtung^e: endpunktspezifisch, maximal bis Studienende^f</p>	<p>98 Zentren in Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Spanien, Tschechien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>11/2018–laufend</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 08.04.2021^g ▪ 08.09.2022^h ▪ 07.05.2024ⁱ 	<p>primär: MRD-Negativitätsrate</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9</p> <p>c. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosischemotherapy mit ASZT nicht geeignet ist; definiert als alle Patientinnen und Patienten \geq 70 Jahre, sowie Patientinnen und Patienten $<$ 70 Jahre, für die eine ASZT nach Einschätzung durch die Prüfärztin / den Prüfarzt nicht geeignet ist. Patientinnen und Patienten $<$ 70 Jahre, die eine ASZT abgelehnt hatten, gingen nicht in die relevante Teilpopulation ein.</p> <p>e. Endpunktsspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Gemäß Amendment 6 des Studienprotokolls (14.03.2024) erfolgt die Datenerhebung bis zu 7 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten. Die Studie wird bis zum 31.10.2028 beendet, oder früher, sobald alle Patientinnen und Patienten entweder die Behandlung mit Daratumumab beendet haben oder Daratumumab nicht mehr im Rahmen der Studienteilnahme erhalten. Der finale Datenschnitt wird laut Angabe des pU in Modul 4 A des Dossiers am 01.09.2026 erwartet.</p> <p>g. präspezifizierte primäre Analyse zur MRD-Negativitätsrate geplant ca. 18 Monate nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient in der Gesamtpopulation die 1. Gabe der Studienmedikation erhalten hat</p> <p>h. präspezifizierte Interimsanalyse zum PFS nach 113 PFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation (geplant nach ca. 98 PFS-Ereignissen, wenn 60 % der PFS-Ereignisse beobachtet wurden)</p> <p>i. präspezifizierte finale Analyse zum PFS nach 162 PFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation (geplant nach ca. 162 PFS-Ereignissen)</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MRD: minimale Resterkrankung; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
CEPHEUS	<p>Daratumumab 1800 mg s. c.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–2 (Länge 21 Tage): wöchentlich (Tag 1, 8 und 15) ▪ Zyklen 3–8 (Länge 21 Tage): alle 3 Wochen (Tag 1) ▪ ab Zyklus 9 (Länge 28 Tage): alle 4 Wochen^c <p>Bortezomib 1,3 mg/m² KOF s. c.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–8 (Länge 21 Tage): Tag 1, 4, 8 und 11 + Lenalidomid 25 mg^d oral ▪ Zyklus 1–8 (Länge 21 Tage): Tag 1–14 ▪ ab Zyklus 9 (Länge 28 Tage): Tag 1–21^c + Dexamethason^{e, f} (oder Äquivalent) oral ▪ Zyklus 1–8 (Länge 21 Tage): Tag 1–14 ▪ ab Zyklus 9 (Länge 28 Tage): Tag 1–21^c + Dexamethason^{e, f} (oder Äquivalent) oral ▪ 20 mg in Zyklus 1–8 (Länge 21 Tage): Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 ▪ 40 mg ab Zyklus 9 (Länge 28 Tage): Tag 1, 8, 15 und 22^c 	<p>Bortezomib 1,3 mg/m² KOF s. c.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–8 (Länge 21 Tage): Tag 1, 4, 8 und 11 + Lenalidomid 25 mg^d oral ▪ Zyklus 1–8 (Länge 21 Tage): Tag 1–14 ▪ ab Zyklus 9 (Länge 28 Tage): Tag 1–21^c + Dexamethason^e (oder Äquivalent) oral ▪ 20 mg in Zyklus 1–8 (Länge 21 Tage): Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 ▪ 40 mg ab Zyklus 9 (Länge 28 Tage): Tag 1, 8, 15 und 22^c
	Therapieanpassungen:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab: Dosisanpassungen nicht erlaubt^g ▪ Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason: Dosisreduktionen und Abbruch erlaubt ▪ Nach Abbruch einer Komponente konnte die Behandlung mit den verbliebenen Komponenten fortgeführt werden.

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

Studie	Intervention	Vergleich
	Nicht erlaubte Vorbehandlung	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Therapie des multiplen Myeloms außer eine Kurzzeitbehandlung mit Kortikosteroiden ▪ fokale Strahlentherapie (ausgenommen palliative Strahlentherapie zur symptomatischen Schmerzbehandlung, sofern nicht beim extramedullären Plasmozytom eingesetzt) innerhalb von 14 Tagen und Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen nach Randomisierung 	
	Begleitbehandlung	
	<u>erforderlich</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prämedikation vor Daratumumab-Injektion: Dexamethason 20 mg (Zyklus 1–8) bzw. 40 mg (ab Zyklus 9) i. v. oder oral^{e,f}; Diphenhydramin 25–50 mg i. v. oder oral (oder äquivalent); Paracetamol 650 mg–1000 mg i. v. oder oral; je nach klinischer Notwendigkeit: in Zyklus 1, Tag 1: Montelukast 10 mg oral (oder äquivalent) 	
	<u>empfohlen</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prophylaxe venöser Thromboembolien, antibakterielle bzw. antivirale Prophylaxe ▪ Bisphosphonate oder alternativ Denosumab ▪ Therapie zur Behandlung des Tumorlyse-Syndroms 	
	<u>erlaubt</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Zyklus 4: Stammzellentnahme nach Mobilisierung mit G-CSF, Plerixafor, Cyclophosphamid oder deren Kombination ▪ Kolonie-stimulierende Faktoren, Erythropoetin, sowie Thrombozyten- und Erythrozyten-Transfusionen ▪ Notfallbehandlung mit Kortikosteroiden (äquivalent zu Dexamethason 40 mg/Tag für max. 4 Tage) vor der Behandlung 	
	<u>nicht erlaubt</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gegen CD38 gerichtete Wirkstoffe ▪ weitere Therapien zur Behandlung des multiplen Myeloms ▪ systemische Kortikosteroide (> 10 mg Dexamethason/Tag oder äquivalent, oder max. 140 mg Dexamethason oder äquivalent in 14 Tagen) außer bei injektionsbedingten Reaktionen 	
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9</p> <p>c. bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität</p> <p>d. für Patientinnen und Patienten mit Kreatinin-Clearance $\geq 60 \text{ ml/min}$</p> <p>e. für Patientinnen und Patienten > 75 Jahre oder mit BMI $< 18,5$ kann wie folgt verabreicht werden: als Studienmedikation 20 mg an Tag 1, 4, 8, 11 in Zyklus 1–8, 20 mg wöchentlich ab Zyklus 9; als Prämedikation vor Daratumumab-Injektion 20 mg</p> <p>f. Im Interventionsarm ersetzte die Prämedikation mit Dexamethason i. v. oder oral an Tagen der Daratumumab-Injektion die Dexamethason-Gabe.</p> <p>g. bei injektionsbedingten Reaktionen (in Abhängigkeit vom Schweregrad): Pausieren der Injektion bis zur Stabilisierung oder Abbruch der Behandlung</p>		
<p>BMI: Body-Mass-Index; CD: Cluster of Differentiation; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KG: Körperegewicht; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan</p>		

Studie CEPHEUS

Die Studie CEPHEUS ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet ist oder für die eine Hochdosistherapie mit nachfolgender ASZT geeignet ist, diese aber abgelehnt haben. Gemäß Einschlusskriterien war für Patientinnen und Patienten eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet, wenn diese ≥ 65 Jahre waren oder < 65 Jahre und gleichzeitig relevante Komorbiditäten aufwiesen (siehe dazu auch nachfolgenden Abschnitt zu Unsicherheiten der Studie CEPHEUS sowie Abschnitt 14.2). Ein Einschluss aufgrund von Ablehnung einer Hochdosistherapie mit nachfolgender ASZT war dementsprechend nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ohne relevante Komorbiditäten möglich. Zudem mussten Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performances Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach den Merkmalen Internationales-Staging-System(ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter/ASZT-Eignung (≥ 70 Jahre vs. < 70 Jahre ASZT ungeeignet vs. < 70 Jahre Ablehnung einer ASZT). Insgesamt wurden 395 Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme randomisiert, 197 in den Interventionsarm und 198 in den Vergleichsarm.

Die Studie CEPHEUS gliedert sich in 2 Behandlungsphasen. In den Zyklen 1 bis 8 (Zykluslänge 21 Tage) wurden die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mit Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason und im Vergleichsarm mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason behandelt. Anschließend wurde ab Zyklus 9 (Zykluslänge 28 Tage) Bortezomib als Bestandteil der Studienmedikation in beiden Behandlungsarmen abgesetzt und die Patientinnen und Patienten setzten die Behandlung mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason bzw. Lenalidomid + Dexamethason fort.

Die Behandlung im Interventionsarm bzw. im Vergleichsarm erfolgte gemäß Fachinformationen [10-13]. Im Interventionsarm erhielten Patientinnen und Patienten vor der Behandlung mit Daratumumab eine Prämedikation zur Prävention von injektionsbedingten Reaktionen. Als Bestandteil der Prämedikation wurden die Patientinnen und Patienten mit Dexamethason, Diphenhydramin, Paracetamol und – je nach klinischer Notwendigkeit – Montelukast behandelt.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder inakzeptabler Toxizität. Bei Abbruch irgendeiner Komponente des Behandlungsschemas, konnte eine Weiterbehandlung mit den jeweils übrigen Komponenten erfolgen. Eine antineoplastische Folgetherapie konnte erst nach bestätigter Krankheitsprogression begonnen werden. Ein Behandlungswechsel vom Vergleichsarm auf die Therapie des Interventionsarmes war in der Studie CEPHEUS nicht vorgesehen.

Primärer Endpunkt in der Studie CEPHEUS ist die minimale Resterkrankung(MRD)-Negativitätsrate (basierend auf dem Schwellenwert 10^{-5} an malignen Plasmazellen im Knochenmark). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine noch laufende Studie. Für die Studie CEPHEUS liegen insgesamt 3 Datenschnitt vor:

- 1. Datenschnitt vom 08.04.2021: präspezifizierte primäre Analyse zur MRD-Negativitätsrate ca. 18 Monate nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient in der Gesamtpopulation die 1. Gabe der Studienmedikation erhalten hat
- 2. Datenschnitt vom 08.09.2022: präspezifizierte Interimsanalyse zum progressionsfreien Überleben (PFS), die durch das Erreichen von 113 PFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation ausgelöst wurde
- 3. Datenschnitt vom 07.05.2024: präspezifizierte finale Analyse zum PFS, die durch das Erreichen von 162 PFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation ausgelöst wurde

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt vom 07.05.2024 zur finalen Analyse zum PFS herangezogen.

Gemäß Amendment 6 des Studienprotokolls (14.03.2024) erfolgt die Datenerhebung bis zu 7 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten. Laut Angabe des pU in Modul 4 A des Dossiers wird der finale Datenschnitt am 01.09.2026 erwartet.

Unsicherheiten der Studie CEPHEUS – Nichteignung der Studienpopulation für eine ASZT fraglich

Vorgehen des pU

Das zu bewertende Anwendungsgebiet von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist. Gemäß Einschlusskriterien der Studie CEPHEUS wurde für Patientinnen und Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren oder

jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig relevante Komorbiditäten aufwiesen, eine Hochdosistherapie mit ASZT als nicht geeignet angesehen. Zudem wurden auch Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre, für die eine Hochdosistherapie mit ASZT zwar geeignet war, diese aber von der Patientin bzw. dem Patienten abgelehnt wurde, eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die eine ASZT ablehnen, für die eine ASZT aber grundsätzlich infrage kommt, sind gemäß Europäischer Arzneimittel-Agentur (EMA) [14] nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets. Des Weiteren eignet sich gemäß aktuell gültiger Leitlinienempfehlungen [15,16] das Kriterium Alter allein nicht, um die Nichteignung für eine ASZT festzustellen. Wichtiger als das chronologische Alter wird aktuell das biologische Alter bei gutem Allgemeinzustand zur Beurteilung der Eignung für eine ASZT eingeschätzt. Eine obere Altersgrenze für die Durchführung einer ASZT ist schwer zu definieren. Vielmehr sind bei der Therapieentscheidung patientenindividuelle Faktoren unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten, der funktionelle Status sowie die soziale Einbindung zu berücksichtigen [16]. Demzufolge ist es für die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung nicht sachgerecht, eine Nichteignung einer ASZT für Patientinnen und Patienten allein aufgrund des Alters festzustellen, so wie es gemäß der Einschlusskriterien der Studie CEPHEUS bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre erfolgte. Gemäß elektronischem Erhebungsbogen (eCRF) erfolgte für alle Patientinnen und Patienten jünger als 70 Jahre in der Studie CEPHEUS jedoch zusätzlich eine patientenindividuelle Einschätzung der ASZT-Eignung bzw. ASZT-Nichteignung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt. Es ist zwar unklar, welche Kriterien die Prüfärztinnen und Prüfärzte für die patientenindividuelle Beurteilung der ASZT-Eignung bzw. ASZT-Nichteignung dabei genau verwendet haben. Allerdings wurde im Rahmen der Studie u. a. der Charlson Comorbidity Index (CCI) eingesetzt, mit dem das Vorliegen relevanter Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, Demenz, Myokardinfarkt) erhoben wurde. Es ist daher anzunehmen, dass die Ergebnisse dieser Erhebung bei der Beurteilung der ASZT-Eignung bzw. ASZT-Nichteignung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt berücksichtigt wurden.

Der pU adressiert in Modul 4 A die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung der Studie CEPHEUS zur Abbildung der zu bewertenden Population und stellt als Annäherung an eine Population, für die eine ASZT nicht geeignet ist, post hoc Auswertungen für die Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ dar. Diese Teilpopulation umfasst folgende Patientinnen und Patienten:

- Alter < 70 Jahre, für die eine ASZT nach Einschätzung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt nicht geeignet ist
- Alter ≥ 70 Jahre

Diese Kriterien erfüllen in der Studie CEPHEUS 73 % (289 von 395) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation. Anhand der Angaben zum Merkmal

Alter in der Teilpopulation zeigt sich, dass die Teilpopulation maßgeblich Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre (76 %) umfasst (siehe Tabelle 9).

Der pU legt in Modul 4 A zudem post hoc Auswertungen zur Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ in Form von Subgruppenanalysen basierend auf der zuvor beschriebenen Teilpopulation vor. Dabei wählt der pU für die Bildung dieser Teilpopulation dieselbe Operationalisierung, die im Rahmen der Dossierbewertungen A18-66 [17] und A23-127 [18] zu Daratumumab sowie A25-20 [19] zu Isatuximab vorgelegt wurde. Die Operationalisierung für die Nichteignung für eine ASZT gemäß EMA-Kriterien umfasst folgende Patientinnen und Patienten:

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

Diese Kriterien erfüllen 79 % (227 von 289) der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“. Die Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ unterscheidet sich von der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ dadurch, dass Patientinnen und Patienten im Alter von 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 in der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ grundsätzlich ausgeschlossen sind. 62 Patientinnen und Patienten aus der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ wurden dadurch ausgeschlossen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU in Modul 4 A die Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ heran.

Bewertung des Vorgehens des pU und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Die Bildung der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ durch Ausschluss der Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT geeignet ist (27 % der Gesamtpopulation, bestehend aus Patientinnen und Patienten, die eine ASZT abgelehnt haben), sowie darauf aufbauend die Bildung der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ durch den pU ist nachvollziehbar. Hierdurch wird eine Annäherung an die für die Nutzenbewertung relevante Population der Fragestellung erreicht. Allerdings bestehen in beiden Teilpopulationen Unsicherheiten, die im Folgenden beschrieben werden.

Für alle Patientinnen und Patienten, die jünger als 70 Jahre waren, erfolgte in der Studie CEPHEUS eine patientenindividuelle Einschätzung der ASZT-Eignung bzw. ASZT-Nichteignung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt. Eine solche patientenindividuelle Einschätzung erfolgte somit nur für 24 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“. Die patientenindividuelle Einschätzung wurde für Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre nicht

vorgenommen (76 % der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“) und entsprechende Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln. Somit ergibt sich die Unsicherheit, dass der genaue Anteil der Patientinnen und Patienten in dieser Teilpopulation, für die tatsächlich patientenindividuell eine ASZT nicht geeignet gewesen wäre, unklar ist.

Ergänzend zur Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ legt der pU Auswertungen zur Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ in Form von Subgruppenanalysen vor. Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass der Vergleich der Patientencharakteristika sowie der Analysen zwischen den Populationen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede ergebe. Diese Einschätzung ist sachgerecht. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Ergebnisse zwischen der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ und der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ für die entscheidungsrelevanten Endpunkte im Allgemeinen sehr ähnlich sind. Zum anderen zeigen sich keine konsistenten und relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „ASZT-Nichteignung“ / „ASZT-Eignung“ (vom pU dargestellte Subgruppen: „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ vs. „ASZT-geeignet gemäß EMA-Kriterien“ [Patientinnen und Patienten im Alter von 65 bis 69 Jahren mit ECOG-PS von 0 oder 1]).

Da der Unterschied zwischen der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ und der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ allein auf Patientinnen und Patienten beruht, die eine patientenindividuelle Einschätzung bezüglich der ASZT-Nichteignung erhalten haben (65- bis 69-Jährige mit ECOG 0 bis 1 in der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“), stellt die Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ insgesamt eine bessere Annäherung an die Zielpopulation dar. Da sich zwischen den Teilpopulationen zudem vergleichbare Ergebnisse zeigen, werden die Ergebnisse der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ für die vorliegende Nutzenbewertung analog zum Vorgehen des pU herangezogen. Allerdings ist diese Teilpopulation weiterhin mit Unsicherheit behaftet (siehe vorherige Ausführungen). Diese Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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 + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunkt	Endpunkt
CEPHEUS	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis 4 Wochen nach Beginn der Folgetherapie (sofern eine Folgetherapie verabreicht wurde)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis 4 Wochen nach Beginn der Folgetherapie (sofern eine Folgetherapie verabreicht wurde)
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^c
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9	
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9	
c. therapieassoziierte SUEs wurden über diesen Zeitraum hinaus erfasst	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtung für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erfolgte bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung, oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – mit Ausnahme des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – sowie die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie (zuzüglich 4 Wochen) erhoben wurden. 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 und der Gesundheitszustand – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
Charakteristikum	N ^c = 144	N ^c = 145
CEPHEUS		
Alter [Jahre], n (%)		
< 65	2 (1)	2 (1)
65 – < 70	33 (23)	33 (23)
≥ 70	109 (76)	110 (76)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	43 / 57
Abstammung, n (%)		
weiß	122 (85)	112 (77)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (3)	8 (6)
asiatisch	7 (5)	12 (8)
andere ^d	1 (<1)	2 (1) ^e
nicht berichtet	10 (7)	11 (8)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	52 (36)	57 (39)
1	75 (52)	78 (54)
2	17 (12)	10 (7)
ISS-Stadium ^f , n (%)		
I	50 (35)	48 (33)
II	54 (38)	57 (39)
III	40 (28)	40 (28)
Krankheitsdauer: Zeit seit der initialen Diagnose [Monate], MW (SD)	1,5 (1,0)	1,5 (1,1)
Anzahl der lytischen Knochenläsionen, n (%)		
keine	27 (19)	41 (28)
1 – 10	67 (47) ^e	63 (43) ^e
> 10	50 (35)	41 (28)
Vorhandensein von extramedullären Plasmozytomen, n (%)	9 (6)	12 (8)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
Charakteristikum	N ^c = 144	
Kategorie	N ^c = 145	
Prozentualer Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (Biopsie / Aspirat)		
< 10	4 (3)	3 (2)
10 – 30	66 (46)	77 (53)
> 30 – 60	43 (30)	35 (24)
> 60	31 (22)	30 (21)
zytogenetisches Risiko ^g , n (%)		
Standardrisiko	105 (73)	111 (77)
Hochrisiko	20 (14)	18 (12)
unbekannt	19 (13)	16 (11)
Therapieabbruch, n (%) ^h	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ⁱ	k. A.	k. A.
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9		
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9		
c. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
d. beinhaltet Ureinwohnerinnen und Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln und andere		
e. eigene Berechnung		
f. Die ISS-Einstufung erfolgt auf der Grundlage der Kombination von β2-Mikroglobulin und Albumin im Serum.		
g. mittels FISH bestimmt; Standardrisiko definiert als negativ für del(17p), t(14;16) oder t(4;14); Hochrisiko definiert als positiv für del(17p), t(14;16) oder t(4;14).		
h. Angaben liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation [N = 197 vs. N = 198] vor. Für die Gesamtpopulation erfolgten Therapieabbrüche bei 95 (48 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 128 (65 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Krankheitsprogression (14 % vs. 26 %), unerwünschtes Ereignis (8 % vs. 16 %) und Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (8 % vs. 4 %). Darüber hinaus haben 0 vs. 3 (2 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 17 % vs. Vergleichsarm: 12 %).		
i. Angaben liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation [N = 197 vs. N = 198] vor. Für die Gesamtpopulation erfolgten Studienabbrüche bei 62 (31 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 69 (35 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (6 % vs. 7 %) und Lost to Follow-up (< 1 % vs. 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 25 % vs. Vergleichsarm: 27 %).		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performances Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: Internationales Staging-System; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Insgesamt sind die Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre alt (76 %) und überwiegend weißer Abstammung (85 % im Interventionsarm, 77 % im Vergleichsarm). Der überwiegende Anteil (ca. 90 %) der Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren dem Stadium I (34 %), II (38 %) oder III (28 %) gemäß ISS zuzuordnen. Zum Studieneintritt wies etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten einen Plasmaanteil von 10 % bis 30 % im Knochenmark auf. Darüber hinaus hatten 81 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. 72 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Knochenmarksläsionen bei Studieneintritt. Das zytogenetische Risikoprofil ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, so hatte die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (75 %) ein Standardrisiko.

Angaben zum Therapie- und Studienabbruch liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation der Studie CEPHEUS vor. Zum vorliegenden Datenschnitt zeigt sich ein deutlicher Unterschied bezüglich der Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen (48 % vs. 65 %). Dieser Unterschied ist insbesondere auf den im Vergleichsarm höheren Anteil an Krankheitsprogressionen (14 % vs. 26 %) sowie unerwünschter Ereignisse (8 % vs. 16 %) als Grund für den Therapieabbruch zurückzuführen.

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die medianen Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die medianen Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte. Angaben zur mittleren Behandlungsdauer sowie mittleren Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte für die relevante Teilpopulation legt der pU im Dossier nicht vor.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation

Studie	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 145
CEPHEUS		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	55,3 [k. A.]	34,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Min; Max]	58,7 [k. A.]	58,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	53,2 [k. A.]	38,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-MY20		
Median [Min; Max]	52,6 [k. A.]	38,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EQ-5D VAS		
Median [Min; Max]	54,2 [k. A.]	52,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	56,3 [k. A.]	35,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9		
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9		
c. Die Berechnung erfolgte mithilfe der inversen Kaplan-Meier-Methode		
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; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire-Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Für die relevante Teilpopulation ist die mediane Behandlungsdauer in der Studie CEPHEUS im Interventionsarm mit ca. 55 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit 34 Monaten.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (jeweils etwa 59 Monate). Auch für den Endpunkt

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) ist die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (ca. 54 Monate vs. ca. 52 Monate). Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (außer EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer geknüpft ist (siehe Tabelle 8), sind die medianen Beobachtungsdauern für diese Endpunkte im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm (ca. 53 bis 56 Monate vs. 35 bis 38 Monate).

Folgetherapien

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

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen zusammen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N = 144	N = 145
CEPHEUS		
Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie	19 (13,2 ^c)	53 (36,6 ^c)
Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Folgetherapien	6 (4,2 ^c)	17 (11,7 ^c)
1. Folgetherapie ^d		
Carfilzomib-Dexamethason	3 (15,8 ^c)	1 (1,9 ^c)
Carfilzomib-Dexamethason-Pomalidomid	2 (10,5 ^c)	0 (0)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	1 (5,3 ^c)	1 (1,9 ^c)
Bortezomib-Dexamethason	1 (5,3 ^c)	1 (1,9 ^c)
Bortezomib-Dexamethason-Pomalidomid	1 (5,3 ^c)	1 (1,9 ^c)
Bortezomib-Melphalan-Prednison	1 (5,3 ^c)	1 (1,9 ^c)
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid	1 (5,3 ^c)	3 (5,7 ^c)
Dexamethason-Ixazomib-Lenalidomid	1 (5,3 ^c)	1 (1,9 ^c)
Lenalidomid	1 (5,3 ^c)	1 (1,9 ^c)
monoklonale Antikörper	1 (5,3 ^c)	1 (1,9 ^c)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason	0 (0)	8 (15,1 ^c)
Carfilzomib-Daratumumab-Dexamethason	0 (0)	2 (3,8 ^c)
Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid	0 (0)	3 (5,7 ^c)
Dexamethason-Isatuximab-Pomalidomid	0 (0)	3 (5,7 ^c)
Dexamethason-Lenalidomid	0 (0)	2 (3,8 ^c)
Dexamethason-Pomalidomid	0 (0)	3 (5,7 ^c)
Investigativer Wirkstoff	0 (0)	2 (3,8 ^c)
2. Folgetherapie ^e		
Carfilzomib	1 (16,7 ^c)	1 (5,9 ^c)
Cyclophosphamid-Dexamethason-Pomalidomid	1 (16,7 ^c)	1 (5,9 ^c)
Daratumumab	0 (0)	2 (11,8 ^c)
Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid	0 (0)	2 (11,8 ^c)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen zusammen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N = 144	N = 145
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9		
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9		
c. eigene Berechnung		
d. nachfolgende prozentuale Angaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie		
e. nachfolgende prozentuale Angaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Folgetherapien		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Eine antineoplastische Folgetherapie konnte erst nach bestätigter Krankheitsprogression begonnen werden. Bezuglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen und die Entscheidung darüber lag bei der Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt. Ein Behandlungswechsel vom Vergleichsarm auf die Therapie des Interventionsarmes war in der Studie CEPHEUS nicht vorgesehen.

Basierend auf den Angaben zum Datenschnitt vom 07.05.2024 erhielten in der relevanten Teilpopulation 19 (ca. 13 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 53 (ca. 37 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 1 Folgetherapie. Da die Folgetherapien nur bei Patientinnen und Patienten mit einer Progression der Erkrankung verabreicht wurden, lässt sich anhand der Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PFS-Ereignis ($n = 44$ vs. $n = 69$, einschließlich Tod ohne vorherige Krankheitsprogression) ableiten, dass ein Anteil von 43 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. 77 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit PFS-Ereignis eine Folgetherapie erhalten hat. Aus den vorliegenden Angaben geht jedoch nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten ohne vorherige Krankheitsprogression und Einleitung einer Folgetherapie verstorben sind bzw. ob ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten (noch) keine Folgetherapie erhalten hat.

Insgesamt spiegeln die verabreichten Therapien im Interventions- und Vergleichsarm (u. a. Cluster-of-Differentiation(CD)38-Antikörper, Immunmodulatoren und Proteasom-Inhibitoren) die Vielfalt der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet wider. Es wurden jedoch teilweise Therapien verabreicht, die nicht den Empfehlungen der aktuellen deutschen

sowie europäischen Leitlinie [15,20] entsprechen (wie beispielsweise eine Folgetherapie mit Lenalidomid bzw. Carfilzomib als Monotherapie).

Gemäß Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) orientieren sich die Therapieempfehlungen im Rezidiv oder bei Refraktärität an der Art der vorher eingesetzten Therapie (Substanzklasse) und dem bisherigen Verlauf [15]. Für die Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression im Verlauf der Studie CEPHEUS ist davon auszugehen, dass sie refraktär auf Lenalidomid (sowie potenziell auch auf die anderen Therapiekomponenten der Studienmedikation) sind. Die DGHO empfiehlt in einer solchen Situation (Patientinnen und Patienten, die refraktär auf Lenalidomid und nicht mit einem CD38-Antikörper vorbehandelt sind) eine Behandlung mit einem CD38-Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab) in Kombination mit Dexamethason und einem Immunmodulator (Pomalidomid) oder mit Dexamethason und einem Proteasom-Inhibitor (Carfilzomib oder Bortezomib) [15]. Auch die Leitlinie der European Hematology Association (EHA) und des European Myeloma Network (EMN) benennt die Therapieoptionen in der Zweitlinie abhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten mit einem CD38-Antikörper vorbehandelt bzw. hierauf refraktär sind und inwiefern eine Refraktärität auf Lenalidomid bzw. Bortezomib vorliegt. Hier wird ebenfalls u. a. ein CD38-Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab) in Kombination mit Dexamethason und dem Proteasom-Inhibitor Carfilzomib empfohlen [20].

In der 1. Folgetherapie erhielten im Vergleichsarm nur 53 % (28 von 53) der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie eine Behandlung mit einem CD38-Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab). In späteren Therapielinien wurde eine solche Therapie kaum eingesetzt. Unter der Annahme, dass die Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression refraktär auf Lenalidomid sind (siehe oben), erhielten im Vergleichsarm nur 32 % (17 von 53) der Patientinnen und Patienten eine adäquate 1. Folgetherapie unter Verwendung eines CD38-Antikörpers gemäß den Therapieempfehlungen der DGHO [15]. Es ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten von einer CD38-Antikörper-haltigen Folgetherapie profitiert hätte.

Insgesamt ist auf Basis der vorliegenden Angaben davon auszugehen, dass die in der Studie CEPHEUS verabreichten Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard abbilden. Insbesondere ist kritisch anzumerken, dass die Zulassung von Daratumumab (als Monotherapie in 05/2016, als Kombinationstherapie in 04/2017) in der 2. Therapielinie bereits vor Studienbeginn erfolgte und somit ein Einsatz von Daratumumab als Folgetherapie im Rahmen der Studie CEPHEUS möglich gewesen wäre. Die Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

Studie	Verblindung							Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuordnung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte		
CEPHEUS	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig	

a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktsspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Studie CEPHEUS an insgesamt 98 Zentren weltweit durchgeführt werde. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren in Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Spanien, Tschechien, Türkei, Vereinigtes Königreich und den Vereinigten Staaten.

Der Weiteren führt der pU aus, dass die in die Analysepopulation einbezogenen Patientinnen und Patienten nur Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre und Patienten jünger als 70 Jahre umfassen, die beim Screening nach ärztlichem Ermessen als nicht für eine ASZT geeignet eingestuft wurden. Dieses Vorgehen entspreche der gängigen klinischen Praxis [21].

Über die Hälfte der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer (59,7 %) seien in Europa eingeschlossen worden. Knapp über 80 % der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer der Studie CEPHEUS seien weißer Abstammung (Interventionsarm: 82,2 %, Vergleichsarm: 78,8 %). Darüber hinaus liegen für die Studie CEPHEUS 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 laut pU davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie CEPHEUS unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-Multiple Myeloma 20 (MY20)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - periphere Neuropathie (High Level Term [HLT], schwere UEs)
 - 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 + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs ^c)	Weitere spezifische UEs
CEPHEUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d

a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
d. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Endpunkten

Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren gemäß statistischem Analyseplan sowohl Auswertungen zur Änderung im Vergleich zu Studienbeginn mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) als auch Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung präspezifiziert. Als Responseschwelle für eine Verschlechterung bzw. Verbesserung war gemäß statistischem Analyseplan die Hälfte der Standardabweichung des Durchschnittswertes beider Behandlungsarme zu Studienbeginn prädefiniert.

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevant. Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und dem Zusatzmodul EORTC QLQ-MY20

jeweils Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung mit einer post hoc definierten Responseschwelle von ≥ 10 Punkten (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100) sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung mit einer post hoc definierten Responseschwelle von ≥ 15 Punkten (Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Da der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) auch über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Studienende (oder Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung, je nachdem, was zuerst eintrat) erhoben wurde, wären hierfür potenziell Auswertungen zur bestätigten bzw. dauerhaften Verschlechterung relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) sowie um ≥ 15 Punkte (EQ-5D VAS) herangezogen.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen in Modul 4 A sowohl Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente als auch der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vor. Patientinnen und Patienten konnten in der Studie CEPHEUS nach Abbruch einer Wirkstoffkomponente die Behandlung mit den verbliebenen Wirkstoffkomponenten fortführen. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (bis zu 4 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und bis zu 3 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist. Folglich werden für die Nutzenbewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente herangezogen.

Periphere Neuropathie

Ereignisse der peripheren Neuropathien stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei der Behandlung mit Bortezomib relevante UEs dar. Der pU präspezifiziert im statistischen Analyseplan periphere Neuropathien als „UEs von klinischem Interesse“ und erhebt diese über den High Level Term (HLT) zur peripheren Neuropathie. Für diesen Endpunkt liegen in Modul 4 A Auswertungen zur Zeit bis zum Ereignis inklusive Schweregradeinteilung gemäß CTCAE-Grad ≥ 3 vor. Die Operationalisierung der schweren peripheren Neuropathie (CTCAE-Grad ≥ 3) ist patientenrelevant und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs ^c)	Weitere spezifische UEs	
CEPHEUS	N	H ^d	H ^{e,f}	H ^{d,f,g}	H ^{e,f}	H ^e	H ^e	H ^f	H ^e	-

a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
d. aufgrund von Unsicherheiten beim adäquaten Einsatz von Folgetherapien
e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen
f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunktterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch
g. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten ($> 10\%$), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller Endpunkte wird als hoch bewertet. Das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich aufgrund von inadäquaten Folgetherapien (siehe Folgetherapien in Abschnitt I 3.2).

Für die patientenberichteten Endpunkte (Symptomatik erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-MY20, Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-MY20) sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunktterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch als hoch eingestuft. Darüber hinaus ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieser patientenberichteten Endpunkte (mit Ausnahme der EQ-5D VAS) sowie der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs sowie das spezifische UE periphere Neuropathie) aufgrund von unvollständigen

Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen zwischen den Behandlungsgruppen als hoch zu bewerten.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bestehen 2 weitere Gründe für das hohe Verzerrungspotenzial. Einmal der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, da nur Patientinnen und Patienten mit Baselinewert und mindestens einem nachfolgenden Wert in die Analyse eingehen und dieser Anteil weniger als 90 % der Intention to treat(ITT)-Population beträgt. Zudem bleibt unklar, wie sich die inadäquaten Folgetherapien auf die beobachteten Effekte auswirken.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der ASZT-Nichteignung der eingeschlossenen relevanten Teilpopulation reduziert. Auf Basis der Ergebnisse der Studie CEPHEUS können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in der eingeschlossenen Studien CEPHEUS sind in I Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in I Anhang C.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
CEPHEUS					
Mortalität					
Gesamtüberleben	144	n. e. 33 (22,9)	145	n. e. [61,9; n. b.] 47 (32,4)	0,66 [0,42; 1,03]; 0,070
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^{d, e}					
Fatigue	138	1,5 [1,0; 1,7] 100 (72,5 ^f)	137	1,5 [1,5; 2,2] 102 (74,5 ^f)	1,09 [0,82; 1,45]; 0,569
Übelkeit und Erbrechen	138	6,0 [4,2; 16,9] 83 (60,1 ^f)	137	11,4 [4,5; 42,6] 69 (50,4 ^f)	1,22 [0,88; 1,69]; 0,232
Schmerzen	138	3,7 [2,3; 8,4] 79 (57,2 ^f)	137	3,5 [2,8; 4,0] 88 (64,2 ^f)	0,91 [0,67; 1,24]; 0,549
Dyspnoe	138	3,1 [2,2; 3,7] 101 (73,2 ^f)	137	5,3 [2,9; 11,1] 87 (63,5 ^f)	1,24 [0,93; 1,66]; 0,152
Schlaflosigkeit	138	2,8 [1,8; 3,9] 100 (72,5 ^f)	137	2,8 [2,2; 4,2] 93 (67,9 ^f)	1,03 [0,77; 1,38]; 0,834
Appetitverlust	138	4,3 [3,5; 5,1] 100 (72,5 ^f)	137	3,6 [2,6; 4,5] 96 (70,1 ^f)	0,94 [0,70; 1,24]; 0,644
Verstopfung	138	3,1 [1,6; 5,6] 92 (66,7 ^f)	137	1,6 [1,4; 2,4] 106 (77,4 ^f)	0,69 [0,51; 0,92]; 0,011
Diarröh	138	4,7 [3,5; 6,0] 113 (81,9 ^f)	137	3,7 [2,8; 4,4] 107 (78,1 ^f)	0,88 [0,67; 1,16]; 0,368

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^{d, e}					
Krankheitssymptome	136	11,6 [4,6; 26,9] 71 (52,2 ^f)	135	13,9 [7,5; 30,9] 74 (54,8 ^f)	1,09 [0,78; 1,52]; 0,619
Nebenwirkungen	136	2,4 [2,1; 3,5] 96 (70,6 ^f)	135	2,9 [2,1; 4,2] 91 (67,4 ^f)	1,19 [0,88; 1,59]; 0,255
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS - Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^{e, g}	121	4,2 [3,0; 18,7] 71 (58,7 ^f)	125	6,5 [3,5; 43,2] 70 (56,0 ^f)	1,14 [0,81; 1,60]; 0,450
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^{e, h}					
globaler Gesundheitsstatus	138	2,1 [1,6; 3,2] 86 (62,3 ^f)	137	2,8 [2,2; 4,4] 82 (59,9 ^f)	1,19 [0,87; 1,63]; 0,276
körperliche Funktion	138	3,0 [1,7; 4,3] 89 (64,5 ^f)	137	3,5 [2,8; 4,5] 92 (67,2 ^f)	1,10 [0,82; 1,49]; 0,526
Rollenfunktion	138	2,1 [1,5; 3,1] 89 (64,5 ^f)	137	2,8 [2,1; 3,6] 91 (66,4 ^f)	1,04 [0,77; 1,41]; 0,788
emotionale Funktion	138	9,3 [3,3; 23,3] 74 (53,6 ^f)	137	5,3 [3,5; 12,5] 82 (59,9 ^f)	0,89 [0,64; 1,23]; 0,466
kognitive Funktion	138	2,6 [1,8; 3,5] 103 (74,6 ^f)	137	3,5 [2,3; 4,9] 102 (74,5 ^f)	1,18 [0,89; 1,56]; 0,260
soziale Funktion	138	2,8 [1,5; 3,3] 92 (66,7 ^f)	137	2,6 [1,8; 3,2] 94 (68,6 ^f)	0,98 [0,73; 1,32]; 0,889
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^{e, h}					
Zukunftsperspektive	136	8,4 [2,8; 54,4] 68 (50,0 ^f)	135	13,7 [4,2; 36,1] 72 (53,3 ^f)	1,03 [0,74; 1,45]; 0,844
Körperbild	136	8,8 [3,5; 16,6] 78 (57,4 ^f)	135	11,6 [4,2; 50,5] 66 (48,9 ^f)	1,29 [0,93; 1,80]; 0,133

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a			Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b			Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
Nebenwirkungen							
UEs (ergänzend dargestellt)	144	0,1 [0,1; 0,3] 144 (100)		142	0,2 [0,1; 0,3] 142 (100)		–
SUEs	144	12,3 [5,5; 22,1] 104 (72,2)		142	8,3 [4,0; 16,6] 99 (69,7)		0,93 [0,70; 1,23]; 0,600
schwere UEs ⁱ	144	0,9 [0,7; 1,6] 134 (93,1)		142	1,5 [1,0; 2,1] 126 (88,7)		1,05 [0,82; 1,36]; 0,686
Abbruch wegen UEs	144	n. e. [44,3; n. b.] 63 (43,8)		142	44,2 [26,5; n. b.] 68 (47,9)		0,76 [0,54; 1,07]; 0,115
periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs ⁱ)	144	n. e. 18 (12,5)		142	n. e. 16 (11,3)		1,12 [0,57; 2,21]; 0,735

a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
c. Effekt, KI und p-Wert gemäß Angaben des pU: Cox-Proportional-Hazards-Modell; jeweils stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter/ASZT-Eignung (≥ 70 Jahre vs. < 70 Jahre ASZT ungeeignet vs. < 70 Jahre Ablehnung einer ASZT). Patientinnen und Patienten < 70 Jahre, die eine ASZT abgelehnt hatten, sind in der hier ausgewerteten für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht enthalten.
d. Eine Zunahme der Scores EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100)
e. gemäß Modul 4 A sind nur Patientinnen und Patienten mit einem Baselinewert und mindestens einem weiteren Wert im Studienverlauf in den Auswertungen enthalten
f. eigene Berechnung
g. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
h. Eine Abnahme der Scores EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
Endpunkt	N Medianer Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N Medianer Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; HR: Hazard Ratio; ISS: International 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; 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 Abschnitt I 3.2 und I 4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröh

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröh zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Verstopfung

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

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-MY20)

Krankheitssymptome und Nebenwirkungen

Für die Endpunkte Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-MY20

Für die Endpunkte Zukunftsperspektive und Körperbild zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Periphere Neuropathie (schwere UEs)

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

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

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

Die Studie CEPHEUS ist für die vorliegende Fragestellung relevant. Allerdings sind die Ergebnisse bezüglich der eingeschlossenen relevanten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT nicht geeignet ist) mit Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt I 3.2). Für nachgeordnete Subgruppenanalysen ergibt sich daraus zusätzlich folgende Unsicherheit: es ist nicht bekannt, wie sich Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT noch geeignet ist, 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 und es werden für die vorliegende Nutzenbewertung keine Subgruppenanalysen herangezogen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkatoren für die Endpunkte zur Symptomatik

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Verstopfung (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30) wird daher der Endpunktkatoren nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Endpunkt	Ableitung des Ausmaßes ^d
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,66 [0,42; 1,03]; p = 0,070	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesundheitszustand (Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)		
EQ-5D VAS	4,2 vs. 6,5 HR: 1,14 [0,81; 1,60]; p = 0,450	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	1,5 vs. 1,5 HR: 1,09 [0,82; 1,45]; p = 0,569	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	6,0 vs. 11,4 HR: 1,22 [0,88; 1,69]; p = 0,232	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,7 vs. 3,5 HR: 0,91 [0,67; 1,24]; p = 0,549	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	3,1 vs. 5,3 HR: 1,24 [0,93; 1,66]; p = 0,152	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	2,8 vs. 2,8 HR: 1,03 [0,77; 1,38]; p = 0,834	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	4,3 vs. 3,6 HR: 0,94 [0,70; 1,24]; p = 0,644	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Endpunkt	Ableitung des Ausmaßes ^d
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^c	
Verstopfung	3,1 vs. 1,6 HR: 0,69 [0,51; 0,92]; p = 0,011	Endpunkt: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq \text{KI}_0 < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Diarröh	4,7 vs. 3,7 HR: 0,88 [0,67; 1,16]; p = 0,368	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Krankheitssymptome	11,6 vs. 13,9 HR: 1,09 [0,78; 1,52]; p = 0,619	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen	2,4 vs. 2,9 HR: 1,19 [0,88; 1,59]; p = 0,255	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitsstatus	2,1 vs. 2,8 HR: 1,19 [0,87; 1,63]; p = 0,276	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	3,0 vs. 3,5 HR: 1,10 [0,82; 1,49]; p = 0,526	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,1 vs. 2,8 HR: 1,04 [0,77; 1,41]; p = 0,788	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	9,3 vs. 5,3 HR: 0,89 [0,64; 1,23]; p = 0,466	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	2,6 vs. 3,5 HR: 1,18 [0,89; 1,56]; p = 0,260	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Endpunkt	Ableitung des Ausmaßes ^d
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^c	
soziale Funktion	2,8 vs. 2,6 HR: 0,98 [0,73; 1,32]; p = 0,889	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-MY20 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Zukunftsperspektive	8,4 vs. 13,7 HR: 1,03 [0,74; 1,45]; p = 0,844	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	8,8 vs. 11,6 HR: 1,29 [0,93; 1,80]; p = 0,133	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	12,3 vs. 8,3 HR: 0,93 [0,70; 1,23]; p = 0,600	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,9 vs. 1,5 HR: 1,05 [0,82; 1,36]; p = 0,686	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. 44,2 HR: 0,76 [0,54; 1,07]; p = 0,115	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Periphere Neuropathie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,12 [0,57; 2,21]; p = 0,735	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 c. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt d. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunkt kategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 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 + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9	
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9	

Es zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 18: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ 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 ▪ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie^b) 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert.

b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie CEPHEUS für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

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

I 6 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-114>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Janssen Research & Development. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy; study CEPHEUS; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
4. Janssen Research & Development. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy; study CEPHEUS; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2025.
5. Janssen - Cilag International. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy [online]. 2025 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507312-13-00>.
6. Janssen Research & Development. A Study Comparing Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) With VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Participants With Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy [online]. 2025 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652064>.
7. Janssen-Cilag International. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy [online]. [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001545-13.

8. Usmani SZ, Facon T, Hungria V et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med* 2025; 31(4): 1195-1202. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03485-7>.
9. Usmani SZ, Facon T, Hungria V et al. Author Correction: Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med* 2025; 31(4): 1366. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03581-2>.
10. TAD Pharma. Dexamethason TAD 20 mg / - 40 mg Tabletten [online]. 01.2022 [Zugriff: 29.08.2025]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
11. Stragen. Lenalidomid OHRE Pharma [online]. 10.2022 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. medac. Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 04.2025 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Johnson & Johnson. DARZALEX 1 800 mg Injektionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. European Medicines Agency. Darzalex; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 30.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-004077-ii-0076-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
15. Kortüm M, Auner HW, Bassermann F et al. Multiples Myelom [online]. 2024 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@/guideline/html/index.html>.
16. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-66_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-127>.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-20_V1.1.
20. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 2025; 22(9): 680-700. <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>.
21. G. B. A. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Isatuximab (D-1140) [online]. 2025 [Zugriff: 15.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1174/2025-06-23_Wortprotokoll_Isatuximab_D-1140.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
((daratumumab OR humax-CD38 OR humax-CD-38) AND (bortezomib OR LDP-341 OR PS-341) AND (lenalidomide OR CC-5013)) [Other terms]

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 OR (humax CD38)) AND (bortezomib* OR LDP-341 OR LDP341 OR (LDP 341) OR PS-341 OR PS341 OR (PS 341)) AND (lenalidomid* OR CC-5013 OR CC5013 OR (CC 5013))

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
bortezomib[Contain all of these terms], daratumumab, humax-CD38, humaxCD38 [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

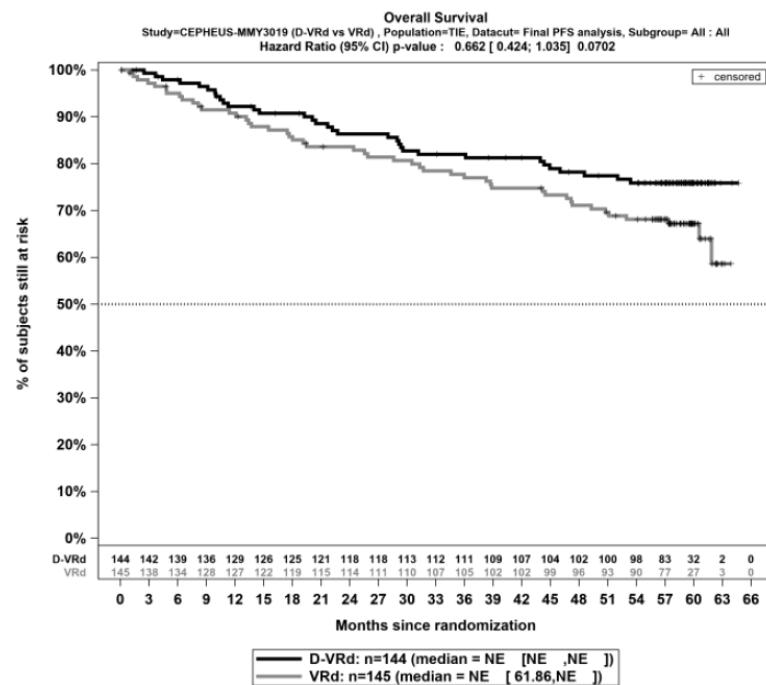


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

I Anhang B.2 Morbidität

I Anhang B.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

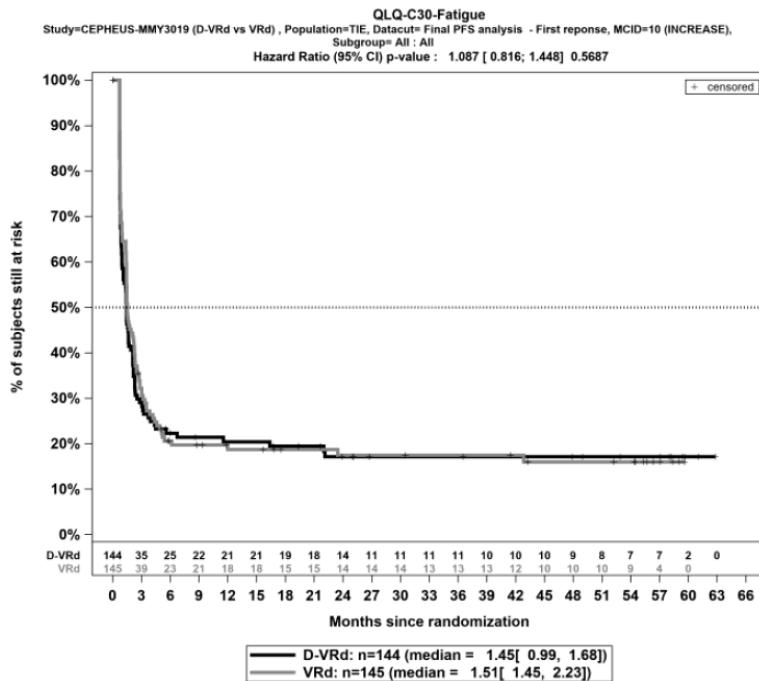


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

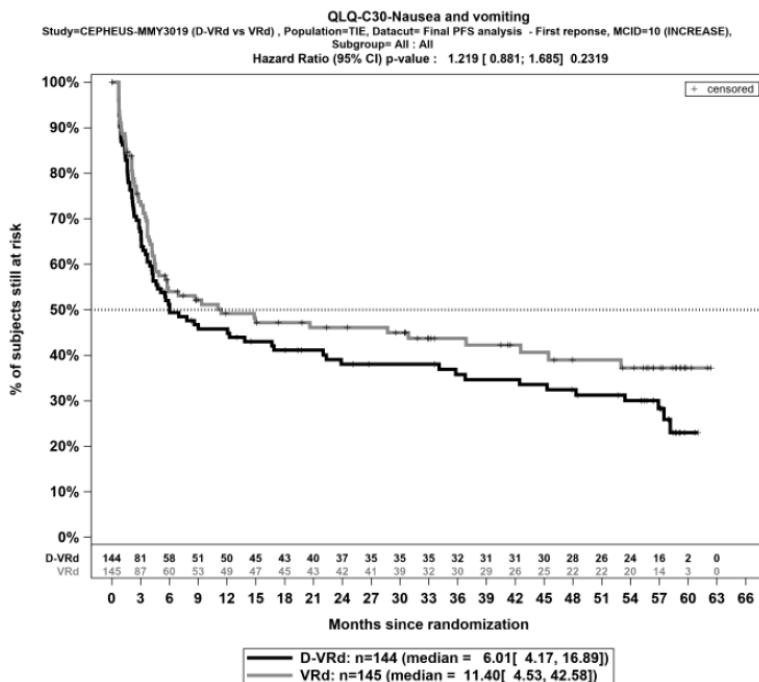


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

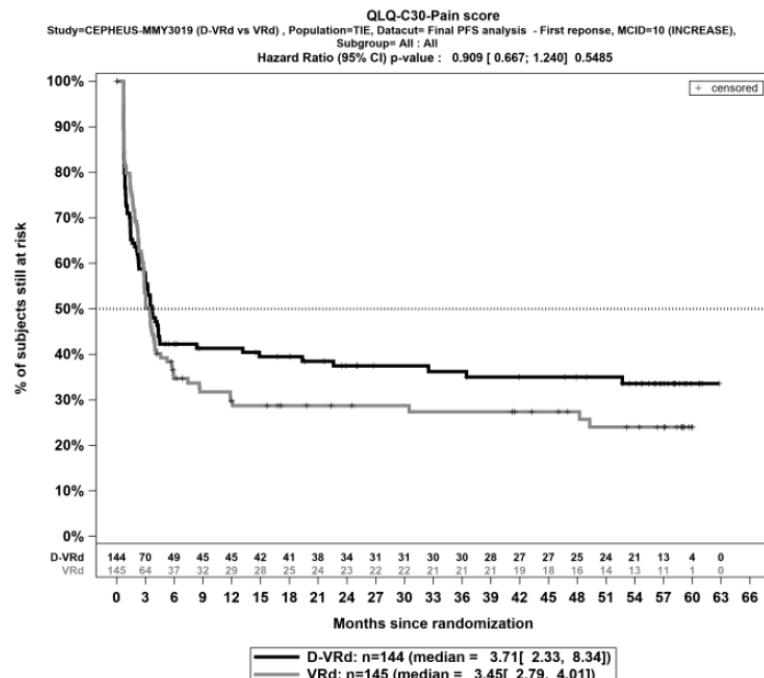


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

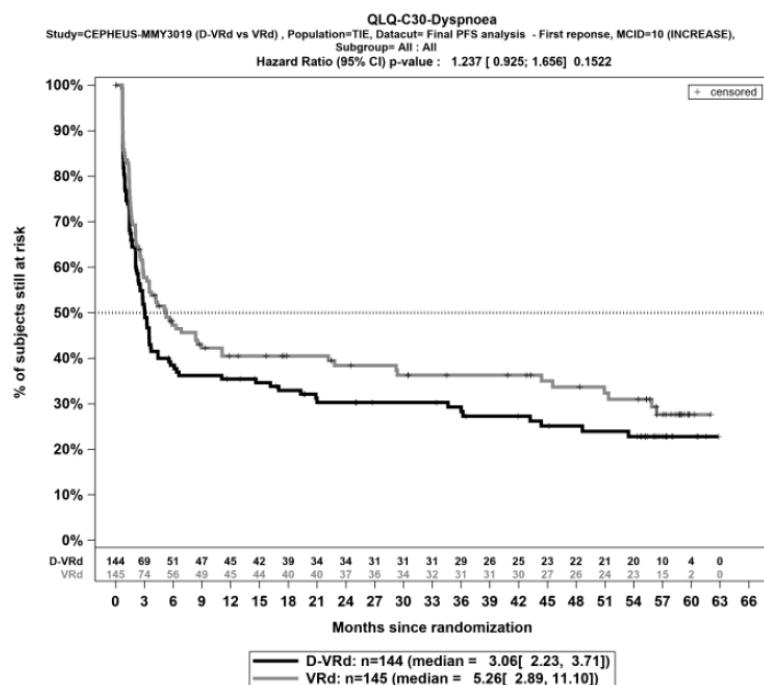


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

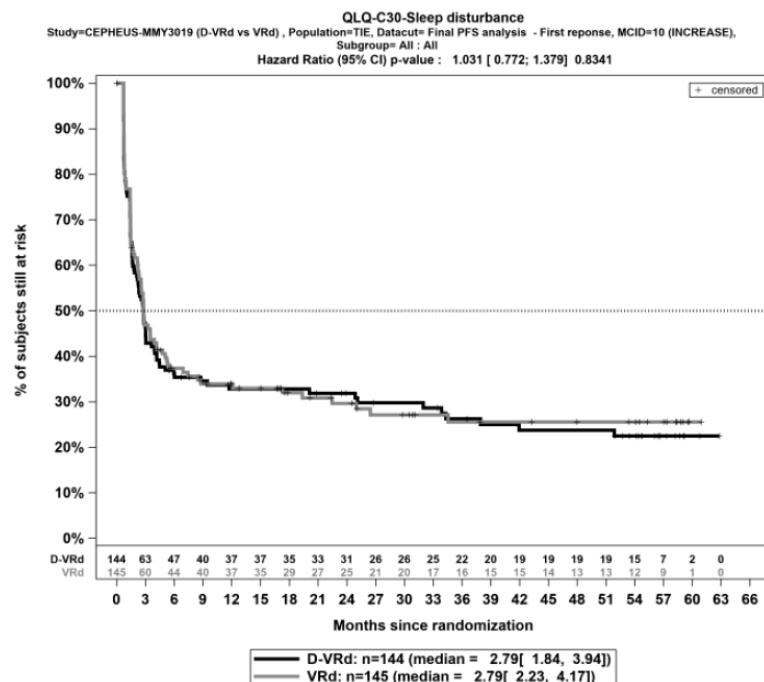


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

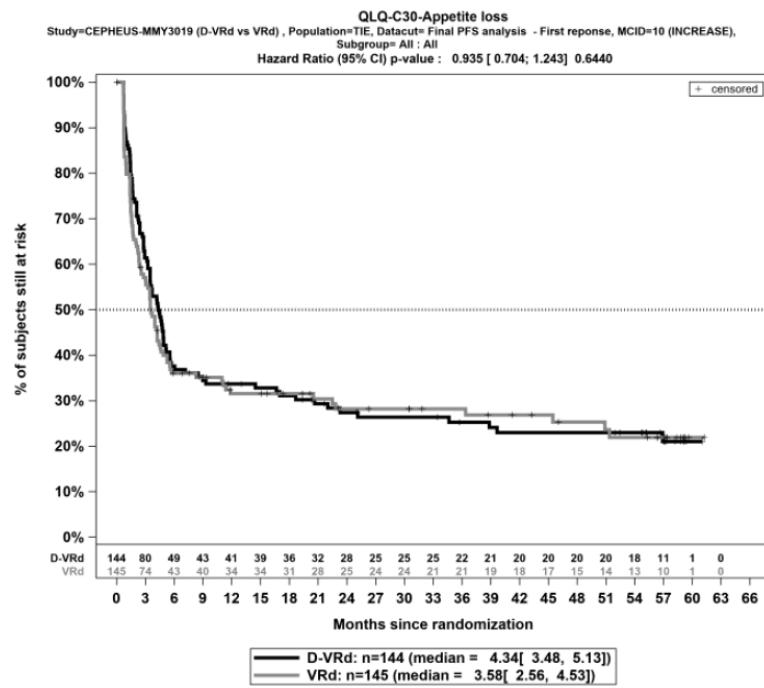


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

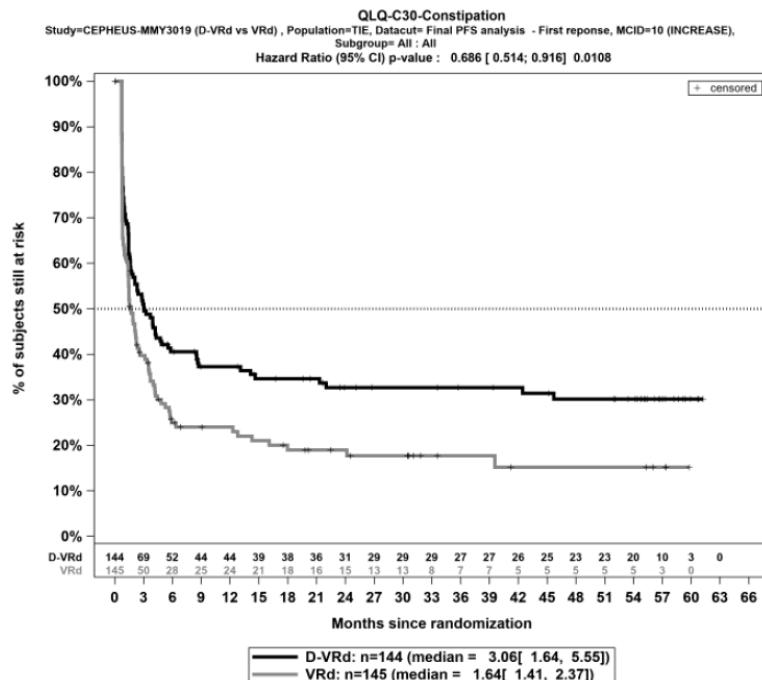


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

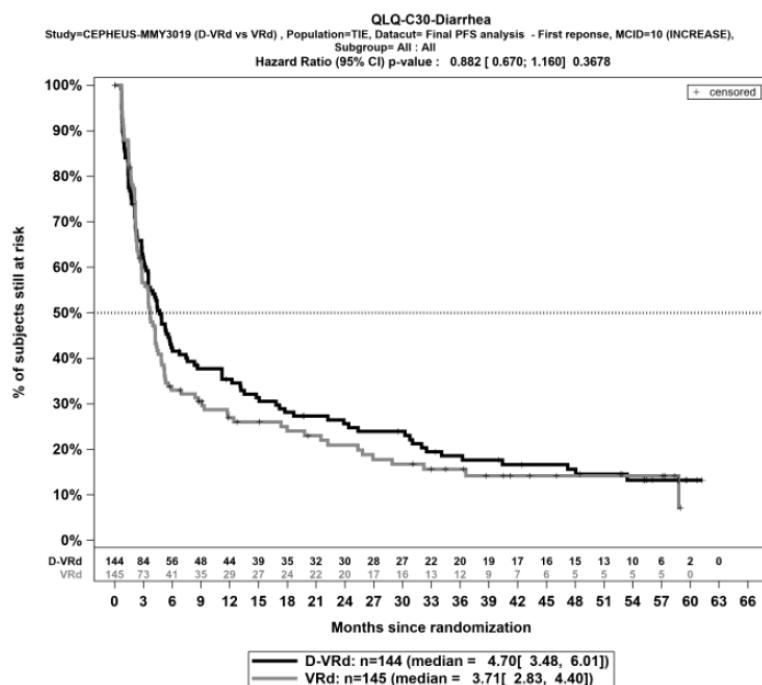


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

I Anhang B.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)

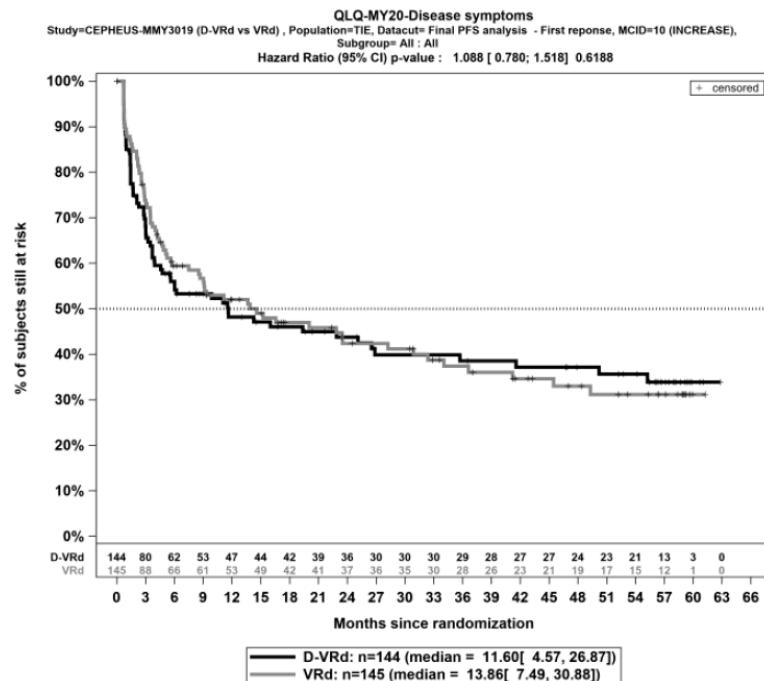


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitssymptome (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

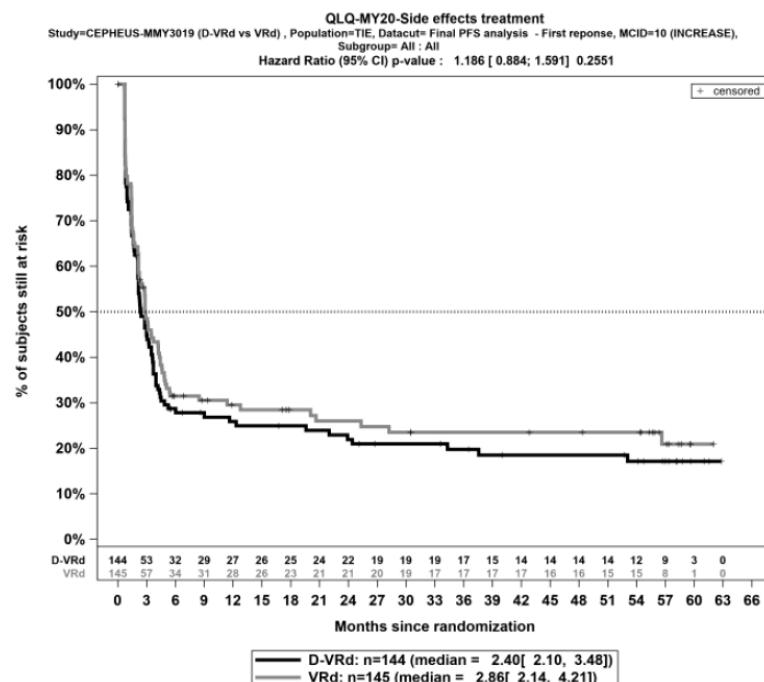


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkungen (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

I Anhang B.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

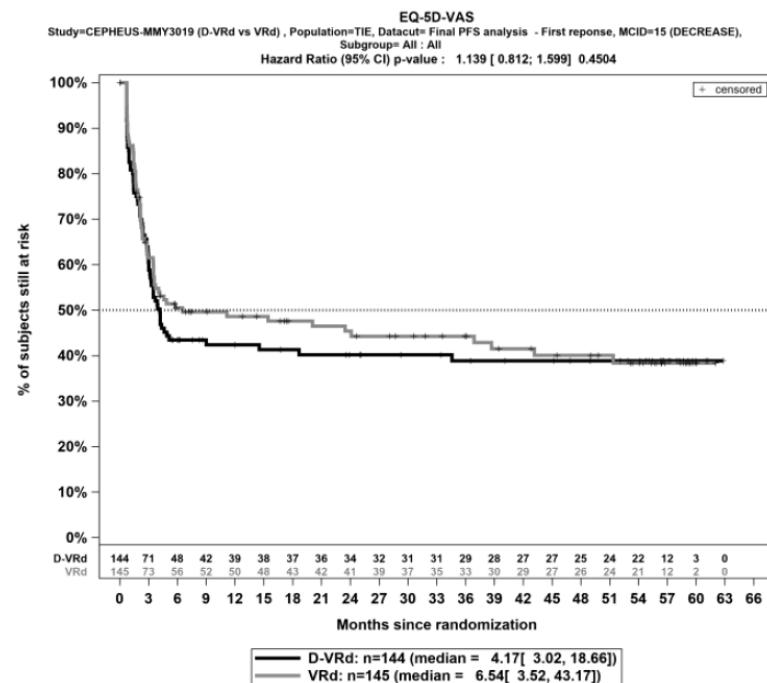


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

I Anhang B.3.1 EORTC QLQ-C30

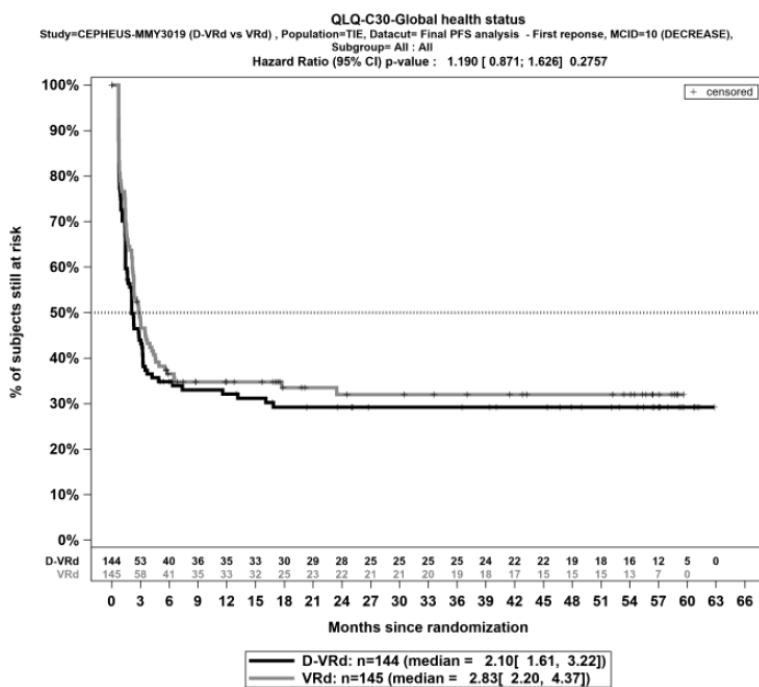


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

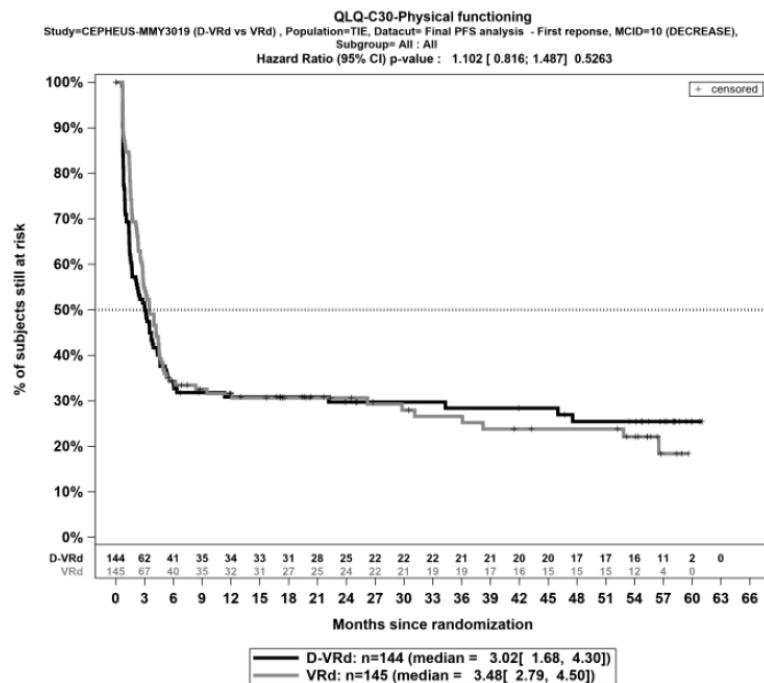


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

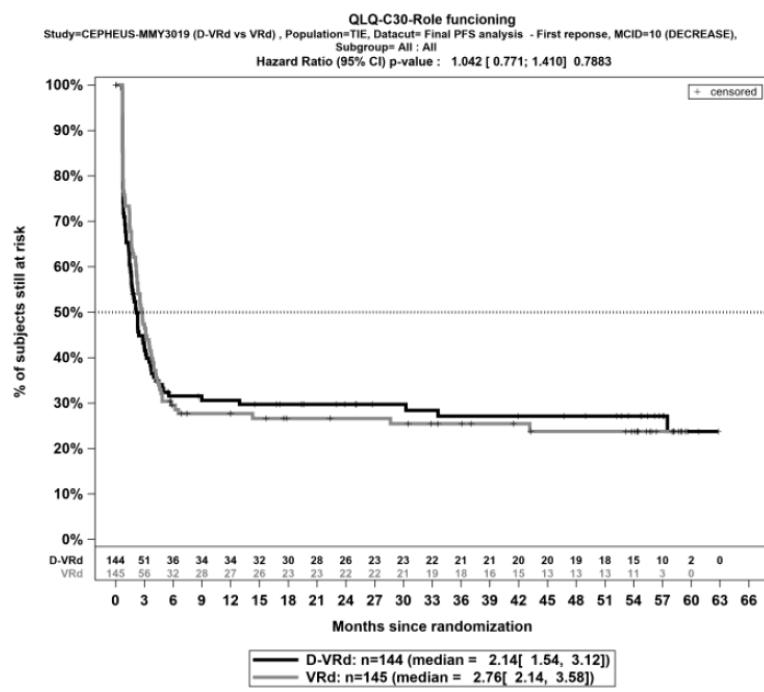


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

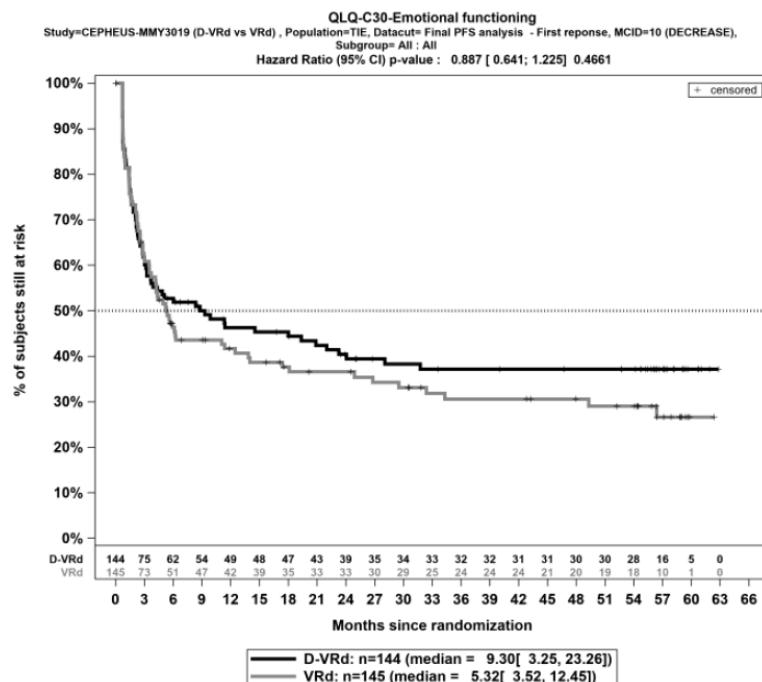


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

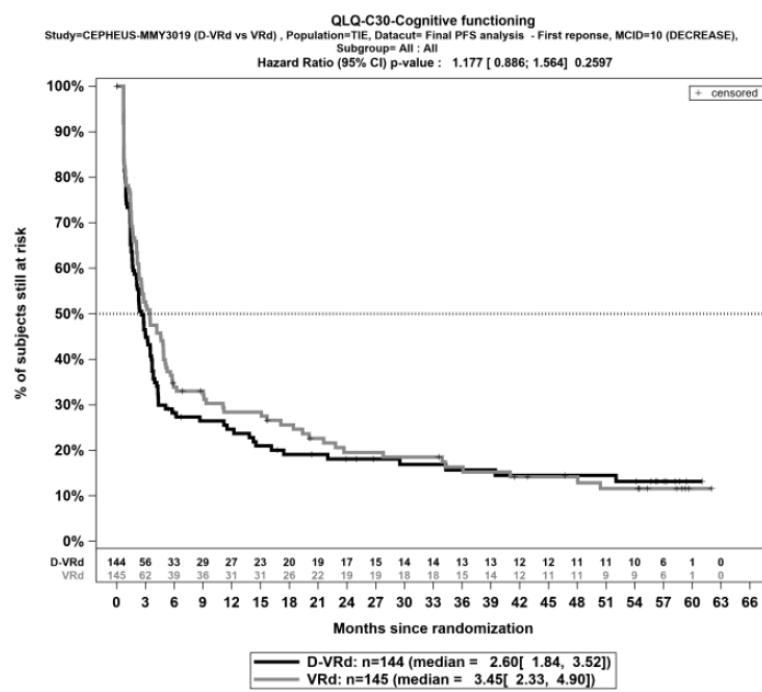


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

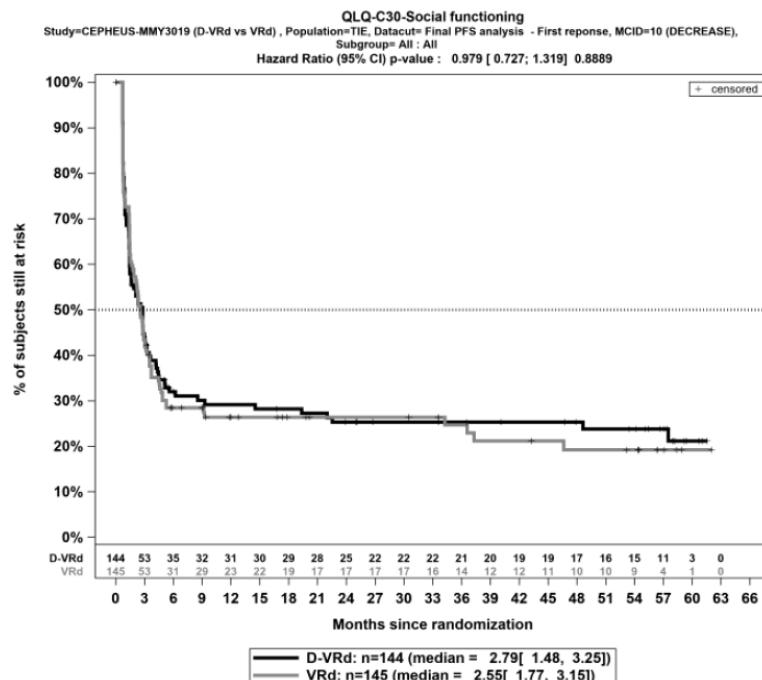


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

I Anhang B.3.2 EORTC QLQ-MY20

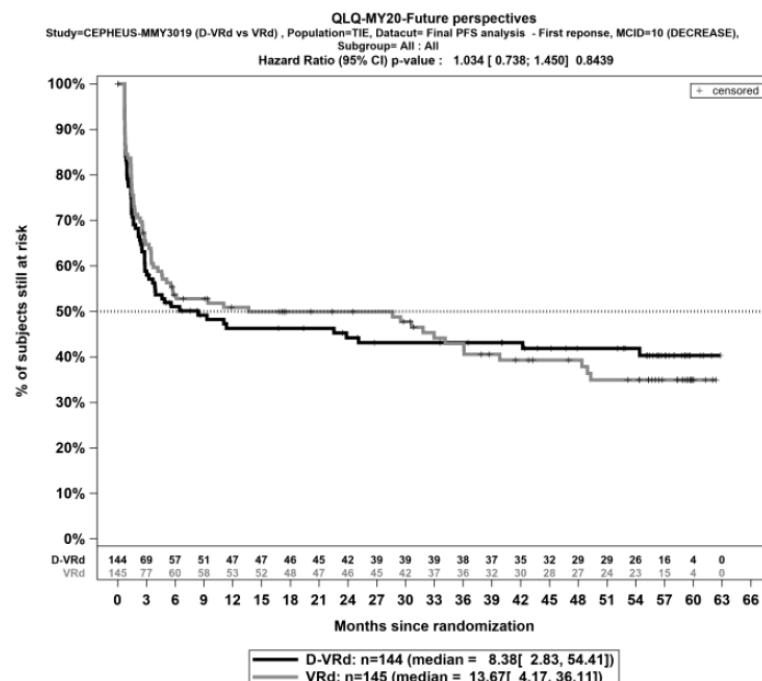


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

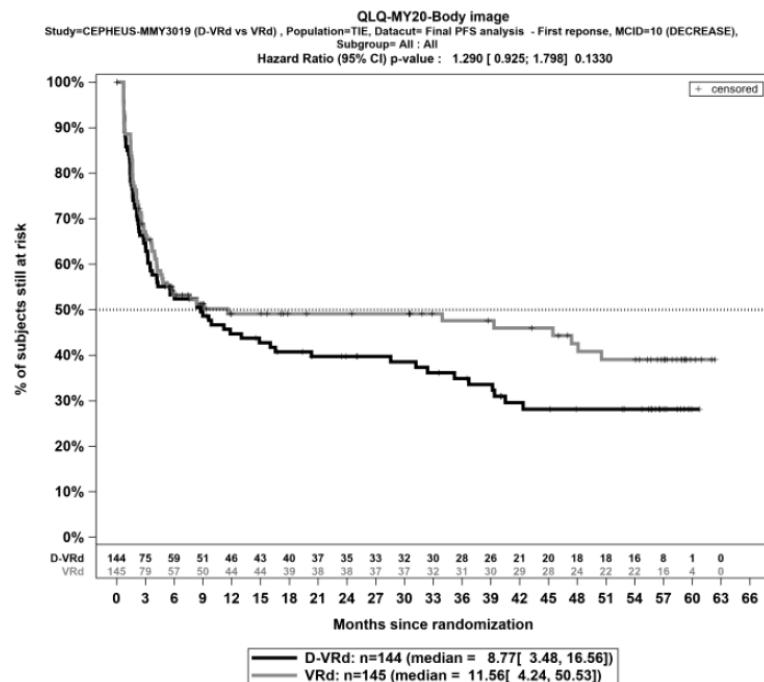


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

I Anhang B.4 Nebenwirkungen

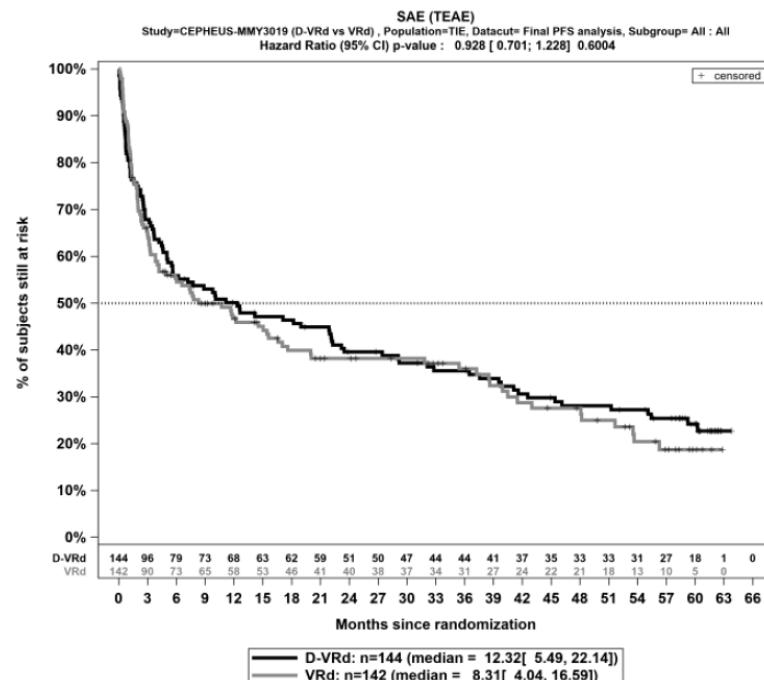


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

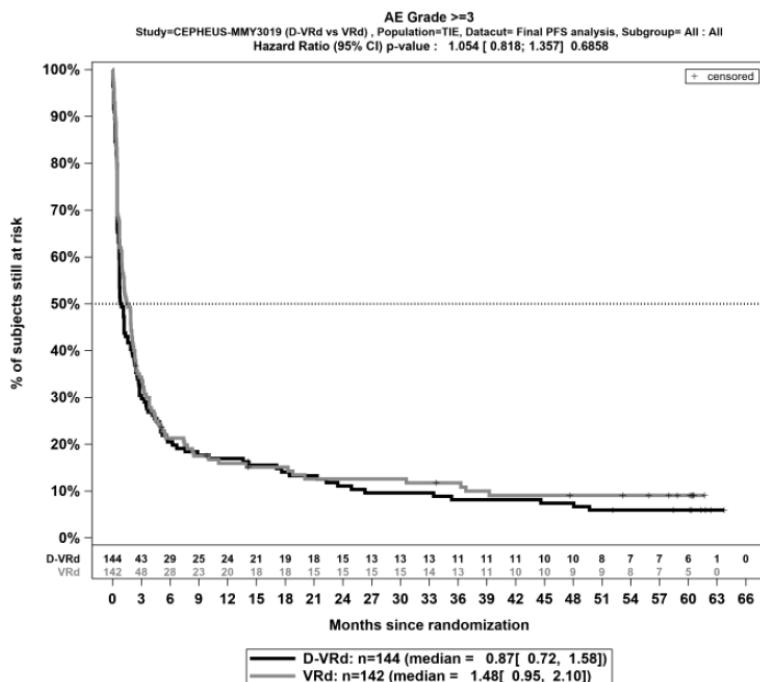


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

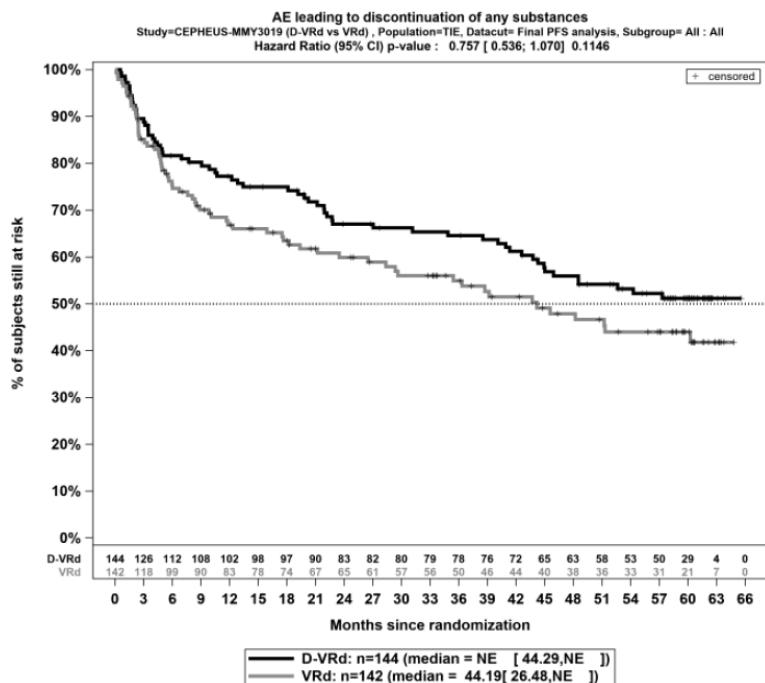


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

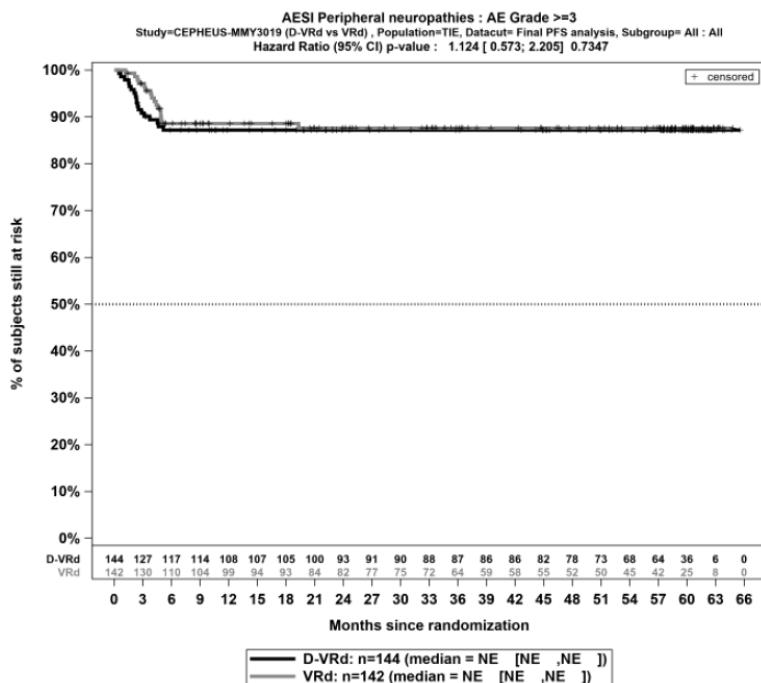


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 07.05.2024

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm auftraten.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 142
	CEPHEUS	
Gesamtrate UEs	144 (100)	142 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	134 (93,1)	120 (84,5)
COVID-19	52 (36,1)	26 (18,3)
Infektion der oberen Atemwege	49 (34,0)	38 (26,8)
Harnwegsinfektion	35 (24,3)	25 (17,6)
Pneumonie	35 (24,3)	28 (19,7)
Nasopharyngitis	26 (18,1)	20 (14,1)
Bronchitis	22 (15,3)	13 (9,2)
Grippe	19 (13,2)	9 (6,3)
Rhinitis	13 (9,0)	7 (4,9)
Konjunktivitis	10 (6,9)	1 (0,7)
Sinusitis	10 (6,9)	3 (2,1)
Zahninfektion	10 (6,9)	5 (3,5)
Erkrankungen des Nervensystems	125 (86,8)	116 (81,7)
Periphere sensorische Neuropathie	86 (59,7)	90 (63,4)
Schwindelgefühl	34 (23,6)	36 (25,4)
Kopfschmerz	23 (16,0)	14 (9,9)
Neuralgie	18 (12,5)	18 (12,7)
Parästhesie	17 (11,8)	16 (11,3)
Tremor	16 (11,1)	12 (8,5)
Geschmacksstörung	13 (9,0)	20 (14,1)
Synkope	8 (5,6)	13 (9,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	123 (85,4)	95 (66,9)
Neutropenie	81 (56,3)	57 (40,1)
Thrombozytopenie	70 (48,6)	51 (35,9)
Anämie	52 (36,1)	46 (32,4)
Lymphopenie	25 (17,4)	19 (13,4)
Leukopenie	16 (11,1)	17 (12,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	121 (84,0)	109 (76,8)
Ödem peripher	63 (43,8)	59 (41,5)
Ermüdung	48 (33,3)	54 (38,0)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 142
Asthenie	43 (29,9)	34 (23,9)
Fieber	36 (25,0)	25 (17,6)
Erythema an der Injektionsstelle	20 (13,9)	7 (4,9)
Grippeähnliche Erkrankung	18 (12,5)	16 (11,3)
Periphere Schwellung	14 (9,7)	9 (6,3)
Unwohlsein	6 (4,2)	15 (10,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	120 (83,3)	115 (81,0)
Diarrhoe	87 (60,4)	87 (61,3)
Obstipation	57 (39,6)	65 (45,8)
Übelkeit	37 (25,7)	35 (24,6)
Abdominalschmerz	24 (16,7)	16 (11,3)
Erbrechen	18 (12,5)	15 (10,6)
Dyspepsie	18 (12,5)	12 (8,5)
Schmerzen Oberbauch	13 (9,0)	9 (6,3)
Stomatitis	11 (7,6)	8 (5,6)
Zahnschmerzen	11 (7,6)	8 (5,6)
Bauch aufgetrieben	6 (4,2)	10 (7,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	108 (75,0)	105 (73,9)
Rückenschmerzen	42 (29,2)	31 (21,8)
Arthralgie	37 (25,7)	29 (20,4)
Muskelspasmen	30 (20,8)	28 (19,7)
Muskuläre Schwäche	27 (18,8)	22 (15,5)
Schmerz in einer Extremität	27 (18,8)	21 (14,8)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	20 (13,9)	17 (12,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	15 (10,4)	10 (7,0)
Knochenschmerzen	11 (7,6)	8 (5,6)
Wirbelsäulenschmerz	10 (6,9)	7 (4,9)
Osteoarrose	7 (4,9)	10 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	91 (63,2)	79 (55,6)
Hypokaliämie	49 (34,0)	22 (15,5)
Appetit vermindert	35 (24,3)	31 (21,8)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 142
Hypokalzämie	24 (16,7)	15 (10,6)
Hyperglykämie	13 (9,0)	11 (7,7)
Hypomagnesiämie	13 (9,0)	11 (7,7)
Hyponatriämie	12 (8,3)	17 (12,0)
Hypophosphatämie	10 (6,9)	3 (2,1)
Dehydration	3 (2,1)	10 (7,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	88 (61,1)	69 (48,6)
Husten	37 (25,7)	32 (22,5)
Dyspnoe	29 (20,1)	27 (19,0)
Schmerzen im Oropharynx	13 (9,0)	8 (5,6)
Husten mit Auswurf	13 (9,0)	7 (4,9)
Rhinorrhoe	11 (7,6)	6 (4,2)
Lungenembolie	10 (6,9)	4 (2,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	87 (60,4)	85 (59,9)
Ausschlag	40 (27,8)	35 (24,6)
Trockene Haut	15 (10,4)	12 (8,5)
Pruritus	14 (9,7)	15 (10,6)
Ausschlag makulo-papulös	11 (7,6)	13 (9,2)
Erythema	10 (6,9)	10 (7,0)
Psychiatrische Erkrankungen	72 (50,0)	71 (50,0)
Schlaflosigkeit	51 (35,4)	47 (33,1)
Depression	16 (11,1)	11 (7,7)
Angst	11 (7,6)	10 (7,0)
Verwirrtheitszustand	9 (6,3)	11 (7,7)
Augenerkrankungen	66 (45,8)	59 (41,5)
Katarakt	38 (26,4)	31 (21,8)
Sehen verschwommen	14 (9,7)	16 (11,3)
Trockenes Auge	6 (4,2)	13 (9,2)
Gefäßerkrankungen	63 (43,8)	57 (40,1)
Hypotonie	22 (15,3)	21 (14,8)
Hypertonie	20 (13,9)	12 (8,5)
Tiefe Beinvenenthrombose	14 (9,7)	12 (8,5)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 142
Hämatom	11 (7,6)	1 (0,7)
Untersuchungen	58 (40,3)	60 (42,3)
Alaninaminotransferase erhöht	16 (11,1)	17 (12,0)
Kreatinin im Blut erhöht	10 (6,9)	12 (8,5)
Gewicht erniedrigt	10 (6,9)	19 (13,4)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (6,3)	11 (7,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	58 (40,3)	49 (34,5)
Dysurie	15 (10,4)	4 (2,8)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	11 (7,6)	18 (12,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55 (38,2)	47 (33,1)
Kontusion	19 (13,2)	17 (12,0)
Sturz	14 (9,7)	11 (7,7)
Herzerkrankungen	47 (32,6)	38 (26,8)
Vorhofflimmern	16 (11,1)	17 (12,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	32 (22,2)	22 (15,5)
Vertigo	12 (8,3)	10 (7,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	25 (17,4)	24 (16,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	18 (12,5)	17 (12,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	18 (12,5)	16 (11,3)
Erkrankungen des Immunsystems	14 (9,7)	6 (4,2)
Hypogammaglobulinämie	12 (8,3)	2 (1,4)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
c. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
d. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 142
CEPHEUS		
Gesamtrate SUEs	104 (72,2)	99 (69,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55 (38,2)	45 (31,7)
Pneumonie	18 (12,5)	17 (12,0)
COVID-19	14 (9,7)	6 (4,2)
Herzerkrankungen	19 (13,2)	14 (9,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (11,8)	20 (14,1)
Diarröh	9 (6,3)	6 (4,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (11,8)	12 (8,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (10,4)	12 (8,5)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (9,7)	15 (10,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (9,0)	14 (9,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (9,0)	10 (7,0)
Lungenembolie	10 (6,9)	3 (2,1)
Gefäßerkrankungen	11 (7,6)	14 (9,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (6,9)	5 (3,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (6,3)	10 (7,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (5,6)	9 (6,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (5,6)	5 (3,5)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
c. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
d. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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 21: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 142
CEPHEUS		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	134 (93,1)	126 (88,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	93 (64,6)	76 (53,5)
Neutropenie	63 (43,8)	45 (31,7)
Thrombozytopenie	44 (30,6)	33 (23,2)
Anämie	18 (12,5)	18 (12,7)
Lymphopenie	16 (11,1)	14 (9,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57 (39,6)	45 (31,7)
Pneumonie	20 (13,9)	17 (12,0)
COVID-19	14 (9,7)	5 (3,5)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (25,0)	32 (22,5)
Periphere sensorische Neuropathie	14 (9,7)	12 (8,5)
Synkope	7 (4,9)	9 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35 (24,3)	30 (21,1)
Hypokaliämie	21 (14,6)	12 (8,5)
Hyponatriämie	5 (3,5)	8 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (23,6)	26 (18,3)
Ermüdung	13 (9,0)	15 (10,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	29 (20,1)	23 (16,2)
Muskuläre Schwäche	10 (6,9)	8 (5,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (18,8)	29 (20,4)
Diarröh	17 (11,8)	14 (9,9)
Gefäßerkrankungen	21 (14,6)	17 (12,0)
Hypertonie	10 (6,9)	3 (2,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (13,2)	11 (7,7)
Lungenembolie	10 (6,9)	4 (2,8)
Herzerkrankungen	17 (11,8)	17 (12,0)
Augenerkrankungen	17 (11,8)	12 (8,5)
Katarakt	14 (9,7)	9 (6,3)
Untersuchungen	14 (9,7)	11 (7,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (9,0)	12 (8,5)

Tabelle 21: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 142
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (9,0)	9 (6,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (7,6)	10 (7,0)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (5,6)	7 (4,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (3,5)	8 (5,6)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
 c. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
 d. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A und MedDRA übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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 22: Häufige Abbrüche wegen UEs^a (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 142
CEPHEUS		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente)	63 (43,8)	68 (47,9)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (13,2)	22 (15,5)
Periphere sensorische Neuropathie	12 (8,3)	14 (9,9)
Periphere sensomotorische Neuropathie	2 (1,4)	2 (1,4)
Neuralgie	2 (1,4)	3 (2,1)
Tremor	0 (0,0)	2 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (8,3)	9 (6,3)
COVID-19	4 (2,8)	1 (0,7)
Pneumonie	3 (2,1)	2 (1,4)
COVID-19 pneumonia	2 (1,4)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (4,2)	8 (5,6)
Diarröh	5 (3,5)	6 (4,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (4,2)	12 (8,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (2,1)	1 (0,7)
Ermüdung	1 (0,7)	4 (2,8)
Ödem peripher	0 (0,0)	4 (2,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (4,2)	8 (5,6)
Prostatakarzinom	0 (0,0)	2 (1,4)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (4,2)	8 (5,6)
Schlaflosigkeit	4 (2,8)	2 (1,4)
Affekterkrankung	0 (0,0)	2 (1,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (4,2)	6 (4,2)
Ausschlag	3 (2,1)	2 (1,4)
Herzerkrankungen	3 (2,1)	2 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (2,1)	0 (0,0)
Lungenembolie	3 (2,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,4)	1 (0,7)

Tabelle 22: Häufige Abbrüche wegen UEs^a (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 142
Augenerkrankungen	2 (1,4)	2 (1,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,4)	5 (3,5)
Hypokaliämie	0 (0,0)	2 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (1,4)	8 (5,6)
Muskuläre Schwäche	2 (1,4)	5 (3,5)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	4 (2,8)
Orthostasesyndrom	0 (0,0)	2 (1,4)

a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
c. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
d. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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

I Anhang D 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.“

Dosierung, Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen gemäß der behördlich genehmigten Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung (Stand der Information: Juli 2025).

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

Die im Folgenden aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels beziehen sich auf alle Anwendungsgebiete, in denen Daratumumab zum Zeitpunkt des vorliegenden Dossiers zugelassen ist, somit auch auf die bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiete A und B.

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen einschließlich des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und Behandlungsdauer

Die subkutane Darreichungsform von Darzalex® ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf nur durch subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden.

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

Es ist wichtig, die Kennzeichnung der Durchstechflaschen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird.

Bei Patienten, die derzeit eine intravenöse Darreichungsform von Daratumumab erhalten, kann die Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ab der nächsten geplanten Dosis als Alternative zur intravenösen Darreichungsform von Daratumumab angewendet werden.

Um das Risiko von Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen (infusion related reactions, IRRs) unter Daratumumab zu reduzieren, sollen vor und nach der Injektion entsprechende Arzneimittel angewendet werden. Siehe unten „Empfohlene Begleitmedikationen“ und Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Darzalex®.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan, RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- *nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.*
- *jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).*

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.8
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..	II.9
II 2.1 Behandlungsdauer	II.9
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.19
II 4 Literatur.....	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
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)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des multiplen Myeloms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Daratumumab für die subkutane Anwendung [1]. Demnach ist Daratumumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms bei Erwachsenen, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist, indiziert.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den Bedarf an neuen Therapieoptionen, die unter anderem die Verlängerung des Gesamtüberlebens und die Abwesenheit krankheitsspezifischer Symptome adressieren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] ^a	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom im Jahr 2023, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	–	3918–4183
2	Hochrechnung auf das Jahr 2025	–2,36 ^b – –0,59 ^b	3735–4134
3	Patientinnen und Patienten in der GKV	87,88	3283–3633

a. sofern nicht anders angegeben
b. Änderung pro Jahr

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom im Jahr 2023, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist

Für die Herleitung der Zielpopulation zieht der pU zunächst das Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) im selben Anwendungsgebiet heran [2]. Darin ist eine Anzahl von 3918 bis 4183 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation angegeben, die für das Jahr 2023 berechnet wurde.

Schritt 2: Hochrechnung auf das Jahr 2025

Auf Basis der Fallzahlen zur Inzidenz der Jahre 2012 bis 2022 und der Jahre 2018 bis 2022 für den Diagnosecode C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) aus der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) [3] berechnet der pU eine mittlere jährliche Änderungsrate von -2,36 % (5-Jahres-Intervall für die Jahre 2018 bis 2022) als Untergrenze und von -0,59 % als Obergrenze (11-Jahres-Intervall für die Jahre 2012 bis 2022). Zur Hochrechnung auf das aktuelle Betrachtungsjahr nimmt der pU die mittleren jährlichen Änderungsraten für die kommenden Jahre als konstant an. Für das Jahr 2025 ermittelt er so eine Anzahl von 3735 bis 4134 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Der pU weist darauf hin, dass sowohl die Fallzahlen des ZfKD unsicher sind als auch die Hochrechnung auf das Jahr 2025 anhand von Änderungsraten, die auf den Fallzahlen der vergangenen Jahre beruhen.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,88 % [4,5] ermittelt der pU eine Anzahl von 3283 bis 3633 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aus dem abgeschlossenen Verfahren zu Daratumumab aus dem Jahr 2023 (Neubewertung nach Fristablauf) [2] ist nachvollziehbar, da es sich im vorliegenden Verfahren um dieselbe Zielpopulation handelt.

Dem vom pU herangezogenen Dossier lagen die in einem früheren Dossier zu Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) angegebenen Patientenzahlen (3472 bis 3665) aus dem Jahr 2020 zugrunde (Erstbewertung) [6]. Diese Anzahl wurde in der entsprechenden Dossierbewertung als in der Größenordnung plausibel bewertet [7].

Die Hochrechnung auf das Jahr 2025 mithilfe der Änderungsraten ist methodisch grundsätzlich nachvollziehbar. Jedoch weichen die geschlechterübergreifenden Fallzahlen, die der pU für die Berechnung der Änderungsraten heranzieht, für die Jahre 2013 bis 2021 von den Angaben des ZfKD [3] ab. Ergänzend zu den vom pU adressierten Unsicherheiten ist darauf hinzuweisen, dass das ZfKD auf seiner Website angibt, dass die Zahlen für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [8]. Werden vor diesem Hintergrund die Angaben des ZfKD für die Jahre 2013 bis 2021 korrekt berücksichtigt und das Jahr 2022 ausgeschlossen, so führt dies zu abweichenden jährlichen Änderungsraten (-1,04 % bis 0,67 %) und im Ergebnis zu leicht höheren Angaben für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die vom pU angegebene Spanne ist jedoch in der Größenordnung plausibel.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Das Nutzenbewertungsverfahren zu Isatuximab aus dem Jahr 2025 [9,10] stellt die letzte Bewertung im gleichen Anwendungsgebiet dar. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im zugehörigen Verfahren eine Spanne von ca. 3450 bis 3680 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation beschlossen [11]. Diese Spanne basiert auf den Angaben des Dossiers zu Daratumumab aus dem Jahr 2023 [2], die der pU im vorliegenden Verfahren für Schritt 1 veranschlagt (siehe Abschnitt II 1.3.1) und auf die ein GKV-Anteil von 87,98 % für das Jahr 2023 angewendet wurde [12].

Die vom pU im aktuellen Verfahren vorgelegten Patientenzahlen (3283 bis 3633 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) liegen etwas niedriger als die vom G-BA beschlossenen Patientenzahlen zu Isatuximab aus dem Jahr 2025. Grund hierfür ist die grundsätzlich nachvollziehbare Hochrechnung auf das Jahr 2025, die aufgrund des Vorgehens des pU zur Berechnung der jährlichen Änderungsraten der Inzidenz jedoch bezogen auf die Patientenzahlen zu einer Unterschätzung führt (siehe Schritt 2 in Abschnitt II 1.3.1 sowie die zugehörige Bewertung oben). Daher stellt die Angabe des pU keine bessere Schätzung für die GKV-Zielpopulation dar als die zuletzt im Beschluss zu Isatuximab [11] angegebenen Patientenzahlen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass die von ihm ermittelten jährlichen Änderungsraten für die Inzidenz (–2,36 % bzw. –0,59 %; siehe Abschnitt II 1.3.1) auch für die kommenden Jahre bis einschließlich 2030 angewendet werden können. Abweichend davon können auf Basis der verfügbaren Daten jährliche Änderungsraten von –1,04 % bis 0,67 % angenommen werden (siehe Abschnitt II 1.3.2).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	3283–3633	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel. Für die Hochrechnung von Fallzahlen des Jahrs 2023 auf das Jahr 2025 veranschlagt der pU jedoch zu niedrige Änderungsraten, was zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führt. Daher stellt die Angabe des pU keine bessere Schätzung für die GKV-Zielpopulation dar als die zuletzt im Beschluss zu Isatuximab [11] angegebenen Patientenzahlen.

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 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 für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason benannt:

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- 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
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Der pU macht Angaben für das 1. Behandlungsjahr und teilweise für Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich Angaben zum 1. Behandlungsjahr dargestellt und bewertet.

Für Daratumumab macht der pU ausschließlich Angaben für die subkutane Darreichungsform.

II 2.1 Behandlungsdauer

Sofern in den Fachinformationen [1,13] 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.

Für die Therapien ohne Angabe einer maximalen Behandlungsdauer laut Fachinformationen [1,13] berechnet der pU implizit die Anzahl der Behandlungstage auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr und auf Basis von einer gerundeten Anzahl an Zyklen (auf 1 Nachkommastelle gerundet).

Abweichend davon geht der pU für den Wirkstoff Daratumumab – nur in der Kombinationstherapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison – im 1. Behandlungsjahr vor: Hier runden der pU auf volle Zyklen auf (ohne Nachkommastelle) und ermittelt auf dieser Basis die Anzahl der Behandlungstage. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet

und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine niedrigere Anzahl der Behandlungstage für das 1. Behandlungsjahr.

Für die Therapien, deren Behandlungsdauer laut Fachinformation [1,13-15] begrenzt ist, aber über das 1. Behandlungsjahr hinausgeht, ermittelt der pU teilweise die Anzahl der Behandlungstage, indem er auf volle Zyklen im 1. Behandlungsjahr aufrundet. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine niedrigere Anzahl der Behandlungstage im 1. Behandlungsjahr. Teilweise ordnet der pU aber auch die gesamte Behandlungsdauer dem 1. Behandlungsjahr zu, obwohl die Behandlung nicht innerhalb 1 Jahres abgeschlossen werden kann. Somit berücksichtigt der pU in diesen Fällen nicht, dass ein Teil der Behandlung im nächsten Jahr fortgeführt wird.

Zur Behandlungsdauer von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason steht in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: „Im Regelfall 3-4 Zyklen Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason (VCD) als Induktionstherapie vor einer Konsolidierung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. In Abhängigkeit von Ansprechen und Toxizität kann, insbesondere wenn keine Konsolidierung erfolgen soll, im Einzelfall eine längere Therapie vorgenommen werden“ [16]. Des Weiteren wird in der Anlage ausgeführt, dass bei nicht akzeptabler Toxizität oder Progress der Tumorerkrankung die Behandlung abgebrochen werden sollte [16]. Der pU legt rechnerisch implizit die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde. Dies ist nachvollziehbar, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Die Behandlungstage für den letzten Zyklus, der im 1. Behandlungsjahr beginnt, ordnet der pU vollständig dem 1. Behandlungsjahr zu. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine niedrigere Anzahl der Behandlungstage für das 1. Behandlungsjahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,13-15] bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [16], wobei der pU im Fall von Dosisspannen ausschließlich maximale Dosierungen zugrunde legt (siehe dazu Ausführungen weiter unten).

Der Verbrauch der Wirkstoffe Bortezomib, Cyclophosphamid, Melphalan sowie Prednison (Ausnahme bei beiden Letztgenannten siehe weiter unten) richtet sich nach der Körperoberfläche. Der Verbrauch von Melphalan und 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 2021 zugrunde [17].

Für die Dosis von Dexamethason bei der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid verweist die Fachinformation von Daratumumab [1] auf Abschnitt 5.1. 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.

Für Thalidomid sowie Melphalan bei der Kombinationstherapie mit Prednison empfiehlt die Fachinformation unterschiedliche Dosierungen unter anderem in Abhängigkeit des Alters [15]. Der pU legt die jeweils höchste Dosierung für ≤ 75-Jährige zugrunde. Eine Spanne zur Dosierung wäre angemessener.

In den Fällen, in denen der pU die gesamte Behandlungsdauer dem 1. Behandlungsjahr zuordnet (siehe Abschnitt II 2.1), überschätzt der pU den Verbrauch für das 1. Behandlungsjahr, da er in diesen Fällen nicht berücksichtigt, dass ein Teil der Behandlung ins 2. Behandlungsjahr fällt und dort auch ein entsprechender Verbrauch anfallen würde.

Die Berechnungen des pU zu folgenden Wirkstoffen beinhalten einen nicht zu berücksichtigenden Verwurf für das 1. Jahr:

- für Lenalidomid (bei allen relevanten Kombinationstherapien),
- für Dexamethason (bei der zu bewertenden Therapie und bei der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid, bei der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Cyclophosphamid sowie in der fortgeführten höheren Dosierung bei der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Lenalidomid),
- für Melphalan und Prednison in der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Bortezomib sowie
- für die gesamte Kombinationstherapie Thalidomid, Melphalan und Prednison.

Für Dexamethason – in der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Lenalidomid – kann mit einer kleineren Packung am Ende der anfänglich geringeren Dosierung von 20 mg ein geringerer Verwurf erreicht werden als vom pU ermittelt. Zur Vermeidung von Verwurf können die verbleibenden 20 mg-Tabletten für die Zieldosis von 40 mg in der Erhaltungsphase berücksichtigt werden. Außerdem ist für Dexamethason und Prednison – in den jeweiligen Kombinationstherapien mit Daratumumab – zu beachten, dass an den Tagen der Behandlung mit Daratumumab gleichzeitig eine Prämedikation mit Dexamethason erfolgt [1], deren Kosten den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuzuordnen sind. In diesem Fall entfällt laut Fachinformation [1] die Gabe von einem zusätzlichen Kortikoid, sodass abweichend vom Vorgehen des pU ein geringerer Verbrauch für Dexamethason oder Prednison zu veranschlagen ist.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Daratumumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2025 wieder, mit Ausnahme von Lenalidomid. Für diesen Wirkstoff ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Basis des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

II 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 je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.06.2025 plausibel [18]. Teilweise rechnet der pU für die Hilfstaxe zur Herstellung parenteraler Lösungen aufgrund seiner Annahmen zur Anzahl der Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) mit einer höheren Anzahl an Gaben, weshalb die tatsächlichen Kosten für das 1. Behandlungsjahr niedriger liegen.

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab [1] soll vor jeder Gabe unter anderem die Prämedikation mit Dexamethason, einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum erfolgen. Zudem können 1-malig Kosten für die Testung auf das Hepatitis-B-Virus – auch für Lenalidomid und Thalidomid [13,15] – angesetzt werden. Bei zugelassenen Therapien mit den Wirkstoffen Bortezomib, Lenalidomid, Melphalan und Thalidomid [13-15,19] sind gemäß Fachinformationen jeweils weitere Untersuchungen, z. B. unterschiedliche Blutuntersuchungen, durchzuführen. Für die Kombinationstherapie mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ist unklar, inwieweit zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, da diese Kombination nicht in den Fachinformationen genannt ist. Darüber hinaus können bei intravenösen Verabreichungen entsprechend zusätzliche Kosten für Infusionen angesetzt werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

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

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason Jahrestherapiekosten in Höhe von 120 163,01 €. Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU für Lenalidomid keinen Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags ansetzt (siehe

Abschnitt II 2.3). Für Lenalidomid und Dexamethason veranschlagt der pU Verwurf, obwohl angebrochene Packungen im Folgejahr weiter verwendet werden können. Für Dexamethason ist dabei zu beachten, dass Teile der Kosten den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuzuordnen sind (siehe Abschnitt II 2.2). Es entstehen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die zu bewertende Therapie plausibel.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Folgendes anzumerken:

- Für Daratumumab in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU für Lenalidomid keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags berücksichtigt (siehe Abschnitt II 2.3) und sowohl für Lenalidomid als auch für Dexamethason Verwurf ansetzt, obwohl angebrochene Packungen im Folgejahr weiter verwendet werden können. Für Dexamethason ist dabei zu beachten, dass Teile der Kosten den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuzuordnen sind (siehe Abschnitt II 2.2).
- Für Daratumumab in der Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU auf volle Zyklen aufrundet und für Bortezomib, Melphalan und Prednison davon ausgeht, dass die Behandlung im 1. Jahr abgeschlossen werden kann. Daher setzt der pU für Melphalan und Prednison bereits im 1. Jahr Verwurf an (siehe Abschnitt II 2.1 und II 2.2).
- Für Bortezomib in der Kombination mit Melphalan und Prednison sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU auf volle Zyklen aufrundet und davon ausgeht, dass die Behandlung im 1. Jahr abgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt II 2.1).
- Für Bortezomib in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU für Lenalidomid keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags berücksichtigt. Bei Dexamethason berücksichtigten der pU nicht die Möglichkeit, verbleibende 20 mg-Tabletten nach dem Wechsel auf die höhere Dosierung zu verbrauchen, und setzt in der fortgeführten höheren Dosierung sowie für Lenalidomid Verwurf an, obwohl angebrochene Packungen im Folgejahr weiter verwendet werden können (siehe Abschnitt II 2.2 und II 2.3).
- Für Thalidomid in der Kombination mit Melphalan und Prednison sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU Verwurf ansetzt, obwohl die Therapie über das 1. Jahr hinaus geht. Zudem rundet der pU für Melphalan und Prednison auf volle

Zyklen auf und geht davon aus, dass die Behandlung im 1. Jahr abgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt II 2.1 und II 2.2).

- Für Bortezomib in der Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU davon ausgeht, dass die Behandlung im 1. Jahr abgeschlossen werden kann. Zudem setzt der pU für Dexamethason Verwurf an (siehe Abschnitt II 2.1 und II 2.2).

Des Weiteren sind die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die oben aufgelisteten Kombinationstherapien unterschätzt.

Die ausgewiesenen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.06.2025 plausibel [18]. Für Bortezomib (in Kombination mit Melphalan, Prednison mit und ohne Daratumumab sowie in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason) und für Cyclophosphamid rechnet der pU für die Hilfstaxe zur Herstellung parenteraler Lösungen aufgrund seiner Annahmen zur Anzahl der Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) mit einer höheren Anzahl an Gaben, weshalb die tatsächlichen Kosten für das 1. Behandlungsjahr niedriger liegen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen 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
Zu bewertende Therapie						
Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	116 963,01	0	3200,00	120 163,01	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU für Lenalidomid keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags ansetzt. Für Lenalidomid und Dexamethason veranschlagt der pU zudem unsachgemäß Verwurf. Für Dexamethason ist dabei zu beachten, dass Teile der Kosten den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuzuordnen sind. Es entstehen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	134 536,57	0	0	134 536,57	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU für Lenalidomid keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags berücksichtigt und sowohl für Lenalidomid als auch für Dexamethason einen unsachgemäßen Verwurf ansetzt. Für Dexamethason ist dabei zu beachten, dass Teile der Kosten den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuzuordnen sind. Es entstehen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen 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 Bortezomib, Melphalan und Prednison ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	135 220,59	0	4000,00	139 220,59	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU auf volle Zyklen aufrundet und für Bortezomib, Melphalan und Prednison davon ausgeht, dass die Behandlung im 1. Jahr abgeschlossen werden kann. Daher setzt der pU für Melphalan und Prednison bereits im 1. Jahr Verwurf an. Dies führt auch zu überschätzten Kosten gemäß Hilfstaxe. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison		9546,47	0	5200,00	14 746,47	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU auf volle Zyklen aufrundet und davon ausgeht, dass die Behandlung im 1. Jahr abgeschlossen werden kann. Dies führt auch zu überschätzten Kosten gemäß Hilfstaxe. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		6609,11	0	3200,00	9809,11	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU für Lenalidomid keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags ansetzt. Für Lenalidomid und Dexamethason veranschlagt der pU zudem unsachgemäß Verwurf. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen 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
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	15 901,86	0	0	15 901,86	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU einen unsachgemäßen Verwurf ansetzt und zudem für Melphalan und Prednison auf volle Zyklen aufrundet und davon ausgeht, dass die Behandlung im 1. Jahr abgeschlossen werden kann. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ^c		13 826,02	0	8900,00	22 726,02	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU für Dexamethason Verwurf ansetzt und davon ausgeht, dass die Behandlung im 1. Jahr abgeschlossen werden kann. Dies führt auch zu überschätzten Kosten gemäß Hilfstaxe. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.

a. Angaben des pU (dargestellt und bewertet werden nur die Angaben für das 1. Behandlungsjahr)
b. Die angegebenen Jahrestherapiekosten von Daratumumab beziehen sich auf die Kosten der subkutanen Anwendung.
c. nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [16]

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Er macht keine konkreten Angaben zu den Versorgungsanteilen.

Der pU führt aus, dass Daratumumab sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann. Der Anteil der stationär versorgten Patientinnen und Patienten sei nicht schätzbar, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich ist.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation DARZALEX 1 800 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2025. 2025.
2. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1020/#dossier>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms, Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2012-2022 [online]. 2025 [Zugriff: 23.01.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
4. Bundesministerium der Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Juni 2025 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 1. Juli 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 15.07.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juni_2025.pdf.
5. Destatis. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2025 [Zugriff: 05.03.2025]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg631350.
6. 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>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-14_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2025 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

9. Sanofi-Aventis Deutschland. Isatuximab (SARCLISA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 20.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1174/#dossier>.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 22.07.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-20_V1.1.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Isatuximab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) [online]. 2025 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7377/2025-08-07_AM-RL-XII_Isatuximab_D-1140.pdf.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-127>.

13. Stragen Pharma. Fachinformation Lenalidomid OHRE Pharma. Stand: Oktober 2022. 2022.

14. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation Bortezomib medac 2,5mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: April 2025. 2025.

15. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation. THALIDOMID BMS 50 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2023. 2023.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.

17. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

18. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/ärzneimittel/rahmenvertrag_e/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.
19. Aspen Pharma. Alkeran 2 mg Filmtabletten [online]. 01.2025 [Zugriff: 29.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.