

IQWiG-Berichte – Nr. 562

**Daratumumab
(multiples Myelom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-40
Version: 1.0
Stand: 13.11.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.08.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-40

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Richard F. Schlenk, Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Virginia Seiffart
- Christiane Balg
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Miriam Luhn
- Anke Schulz
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Daratumumab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02076009

Keywords: Daratumumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02076009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	14
2.3 Fragestellung 1: Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben	15
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	15
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	17
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	28
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	28
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	30
2.3.2.3 Ergebnisse.....	32
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	40
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	44
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	51
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	52
2.4 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom	53
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	53
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	57
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	57
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	57
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	58
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	60
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	60

2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	60
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	60
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	61
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	63
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	63
2.6.2.3.2	Studienpool	66
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	67
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	67
2.6.2.4.3	Ergebnisse	68
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	71
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	72
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	72
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	72
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	72
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	73
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	74
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	74
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	74
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	74
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	75
3	Kosten der Therapie	76
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	76
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	76
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	76
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	76
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	82

3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	82
3.2.1	Behandlungsdauer	83
3.2.2	Verbrauch	84
3.2.3	Kosten.....	85
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	86
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	86
3.2.6	Versorgungsanteile	87
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	87
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	89
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	89
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	89
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	91
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	92
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
5	Literatur	99
Anhang A – Charakteristika der Studie CASTOR – RCT, direkter Vergleich (Fragestellung 1).....		
		105
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie POLLUX (Fragestellung 1).....		
		108
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1)		
		131
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		
		137

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab.....	5
Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab.....	14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	19
Tabelle 8: Gegenüberstellung der Dexamethason-Dosierung gemäß Zulassung und der Dexamethason-Dosierung in der Studie POLLUX.....	22
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	24
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	25
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	27
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	28
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	30
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	31
Tabelle 15: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	33
Tabelle 16: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	41
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	46
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason	51
Tabelle 19: Vom pU für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegte Analysen der IMF- Kohorte.....	55
Tabelle 20: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	58
Tabelle 21: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	90
Tabelle 22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	91

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	92
Tabelle 24: Charakterisierung der Studie CASTOR – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	105
Tabelle 25: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	106
Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	131
Tabelle 27: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	133
Tabelle 28: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	134
Tabelle 29: Häufige UE CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	135

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie POLLUX (Gesamtpopulation) zum 2. Datenschnitt (30.06.2016)	108
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie POLLUX (Geschlecht: männlich) zum 2. Datenschnitt (30.06.2016).....	108
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie POLLUX (Geschlecht: weiblich) zum 2. Datenschnitt (30.06.2016).....	109
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum EQ-5D VAS, Verschlechterung um ≥ 7 Punkte, zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	109
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum EQ-5D VAS, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	110
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 7 Punkte, zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	110
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	111
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Fatigue (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	111
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Übelkeit und Erbrechen (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	112
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Schmerzen (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	112
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Dyspnoe (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	113
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	113
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit (ISS-Stadium I), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	114
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit (ISS-Stadium II), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	114
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit (ISS-Stadium III), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	115
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Appetitlosigkeit (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	115
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Obstipation (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	116
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Diarrhö (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	116
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Fatigue (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	117

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Übelkeit und Erbrechen (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	117
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Schmerz (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	118
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Dyspnoe (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	118
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	119
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Appetitlosigkeit (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	119
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Obstipation (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	120
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Diarrhö (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	120
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Diarrhö (Herkunft: kaukasisch), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	121
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Diarrhö (Herkunft: asiatisch), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	121
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Diarrhö (Herkunft: andere), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	122
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Allgemeiner Gesundheitszustand (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	122
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, körperliche Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016) 123	
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, körperliche Funktion (Alter < 65 Jahre), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)....	123
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Körperliche Funktion (Alter ≥ 65 Jahre), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)...	124
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Rollenfunktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	124
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Emotionale Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	125
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Soziale Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016).....	125
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Kognitive Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016) ..	126
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Allgemeiner Gesundheitszustand (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)	126

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Körperliche Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016) 127

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Rollenfunktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)..... 127

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Emotionale Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016) 128

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Soziale Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)..... 128

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Kognitive Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016) .. 129

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zu schwerwiegenden UE in der Studie POLLUX (Gesamtpopulation), zum 2. Datenschnitt (30.06.2016) 129

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UE in der Studie POLLUX (Gesamtpopulation), zum 2. Datenschnitt (30.06.2016) 130

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UE CTCAE Grad 3–4 in der Studie POLLUX (Gesamtpopulation), zum 2. Datenschnitt (30.06.2016) 130

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IMF	International Myeloma Foundation
IMiD	Immunmodulator
IMWG	Internationale Myelom-Arbeitsgruppe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging-System
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
NYHA	New York Heart Association
PFS	progressionsfreies Überleben
PI	Proteasominhibitor
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Daratumumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und als Mono- sowie Kombinationstherapie zugelassen. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff in der Monotherapie erstmalig zum 01.06.2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 01.12.2016 eine Befristung des Beschlusses bis zum 30.11.2019 aus. Das zum 01.05.2017 eingeleitete Verfahren nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr.1 VerfO zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie durch den G-BA wurde mit dem Beschluss vom 15.06.2017 vorläufig eingestellt. Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Daratumumab sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2017 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A und 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie oder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 2 Fragestellungen unterschieden, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^b	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
2	Daratumumab als Monotherapie: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^d

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht.
 c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.
 d: Umfasst auch BSC, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
 PI: Proteasom-inhibitor; IMiD: Immunmodulator

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Bericht die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom (Fragestellung 2)

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung sind die beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) POLLUX und CASTOR grundsätzlich relevant. Bei beiden Studien handelt es sich um noch laufende, offene Studien, in die Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen, eingeschlossen wurden.

In die vorliegende Nutzenbewertung wird nur die Studie POLLUX eingeschlossen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie CASTOR werden nicht herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet.

Studie CASTOR

Die Studie CASTOR vergleicht die Kombination aus Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason. Insgesamt wurden 498 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 251 auf den Daratumumab-Arm und 247 auf den Vergleichsarm. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten innerhalb beider Studienarme erfolgte jeweils gemäß der Fachinformation von Daratumumab bzw. Bortezomib.

Gemäß Fachinformation ist Bortezomib bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom und mindestens 1 vorangegangenen Therapie zugelassen, wenn die Patientinnen und Patienten sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. In der Studie CASTOR hatten vor Studienbeginn ca. 61 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine autologe Stammzelltransplantation erhalten und kamen somit für eine Therapie mit Bortezomib infrage. Für die übrigen 39 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob und wie viele dieser Patientinnen und Patienten tatsächlich nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren.

Da nicht geklärt ist, ob und wie viele Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren, und zudem der pU diese Problematik im Dossier gar nicht adressiert, werden die vom pU vorgelegten Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie CASTOR für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Bewertung der Studie POLLUX

Die Studie POLLUX vergleicht die Kombination aus Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason. Insgesamt wurden 569 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 286 auf den Daratumumab-Arm und 283 auf den Vergleichsarm. Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte in 28-Tage-Zyklen, wobei

Daratumumab und Lenalidomid gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen von Daratumumab und Lenalidomid verabreicht wurden. Dexamethason hingegen wurde in einer niedrigeren Dosierung eingesetzt als in den Fachinformationen von Lenalidomid für das vorliegende Anwendungsgebiet angegeben ist. Der spezifische Umgang mit diesem Sachverhalt wird nachfolgend beschrieben.

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

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt.

Umgang mit dem nicht zulassungskonformen Einsatz von Dexamethason in der Studie POLLUX

In der Studie POLLUX wurde im Vergleichsarm eine von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosierung angewendet. Inwiefern dieses abweichende Dosierungsschema sachgerecht ist, ist zumindest fraglich. In der Nutzenbewertung von Elotuzumab im gleichen Anwendungsgebiet lag in einer Studie (ELOQUENT 2) derselbe Sachverhalt vor, da dort im Vergleichsarm ebenfalls dasselbe von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosierungsschema eingesetzt wurde. Der G-BA hat diese Studie herangezogen, da er „in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund“ sehe, „der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie ELOQUENT 2 zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen“. Mit Bezug auf den Beschluss und die Tragenden Gründe des G-BA zu Elotuzumab wird die Studie POLLUX im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz von der Zulassung abweichender Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie POLLUX als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität: Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Für Männer ergibt

sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie die Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Endpunkte Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Obstipation zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für die Symptomatik Endpunkte Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigen sich ebenfalls jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, jedoch liegt für beide Endpunkte jeweils eine Effektmodifikation vor. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I und III zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Für den Endpunkt Diarrhö liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vor. Für Patientinnen und Patienten asiatischer und anderer Herkunft zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Kaukasier hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)

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

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Für den Endpunkt körperliche Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es zeigt sich jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Erwachsene ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Erwachsene < 65 Jahre hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE (aller Wirkstoffkomponenten) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II und III zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Für die spezifischen UE Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, sowie für febrile Neutropenien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Fragestellung 2: Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum Vergleich von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund führte der pU eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch. Auf Basis der Suchergebnisse identifizierte der pU für

Daratumumab die einarmige Studie SIRIUS und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive Beobachtungsstudie International Myeloma Foundation (IMF)-Kohorte.

In die Studie SIRIUS wurden Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom die bereits mindestens 3 Therapien, darunter einen Proteasominhibitor (PI) und einen Immunmodulator (IMiD) erhalten hatten, oder die doppelt refraktär auf einen PI und einen IMiD waren, eingeschlossen. Der pU legt Auswertungen derjenigen Patientinnen und Patienten (N = 106) vor, die über den gesamten Studienzeitraum zulassungsgemäß mit Daratumumab behandelt wurden.

In die IMF-Kohorte wurden Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem multiplem Myelom, die schon mindestens 3 Vortherapien erhalten hatten und refraktär sowohl auf einen PI als auch auf einen IMiD waren, eingeschlossen. In die IMF-Kohorte wurden insgesamt 543 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Ergebnisse des pU beruhen primär auf Analysen der Patientinnen und Patienten aus Deutschland (N = 28). Zusätzlich stellt der pU die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten (N = 234) aus Europa dar, die mit in Deutschland zugelassenen Substanzen behandelt wurden. Ergebnisse der gesamten IMF-Kohorte werden in der Publikation Kumar 2017 berichtet.

Die vom pU vorgelegten Daten sind insgesamt nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies hat folgende Gründe:

- Der maßgebliche Grund ist, dass der pU in seinen Analysen der IMF-Kohorte nicht einzelne Patientinnen und Patienten auswertet, sondern die Anzahl der Therapielinien. So gehen beispielsweise die 28 deutschen Patientinnen und Patienten als 54 Therapielinien in die Analysen ein. Aus den vom pU vorgelegten Analysen resultieren für 28 Patientinnen und Patienten der IMF-Kohorte aus Deutschland 40 Ereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Diese Analysen sind nicht sachgerecht und damit für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Erforderlich sind Analysen basierend auf tatsächlich beobachteten Patientinnen und Patienten. Diese liegen aber nicht vor.
- Der pU begründet nicht, warum er für seine Analysen primär die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten aus Deutschland und Europa und nicht die der gesamten IMF-Kohorte heranzieht.
- Die Ähnlichkeit der Studienpopulationen ist fraglich, da nicht für alle Charakteristika Angaben vorliegen.
- Bei der vergleichenden Betrachtung der Daten aus der Studie SIRIUS und der gesamten IMF-Kohorte, einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, zeigen sich insgesamt keine Effekte die so groß sind, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits eine Therapie erhalten haben

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte – teilweise auch in Subgruppen – mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis bzw. Anhaltspunkte) für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Die Ergebnisse zeigen für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Für Frauen ergibt sich daraus für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für Männer ist der Zusatznutzen für diesen Endpunkt nicht belegt. Unter Berücksichtigung der positiven und negativen Effekte wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen daher für Frauen und Männer getrennt abgeleitet. Dabei überwiegen in der Gesamtschau bei den Frauen die positiven Effekte, während bei Männern die positiven und negativen Effekte insgesamt ausgeglichen sind. Begründet ist dies darin, dass die Anhaltspunkte für einen höheren Schaden auf der Seite der negativen Effekte überwiegend das Ausmaß gering haben. Eine Ausnahme ist der Endpunkt schwere UE (CTCAE GRAD 3–4) bei Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I, hier ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Da jedoch keine Informationen vorliegen, wie die Effekte zu diesem Endpunkt bei Männern bzw. Frauen in diesem ISS-Stadium I sind, kann dieser Effekt in der Abwägung nicht sinnvoll interpretiert werden.

Zusammenfassend ergibt sich daher für Frauen mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Für Männer mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ergibt sich zusammenfassend kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, der Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Fragestellung 2: Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom

Die vom pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, vorgelegten Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Daratumumab ist für diese Patienten somit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab.

Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^b	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: ■ Zusatznutzen nicht belegt für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: Männer Zusatznutzen nicht belegt Frauen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^d	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht.
 c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.
 d: Umfasst auch BSC, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PI: Proteasominhibitor; IMiD: Immunmodulator

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

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2016 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Daratumumab in der Monotherapie festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie oder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 2 Fragestellungen unterschieden, die in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^b	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
2	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^d

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

b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht.

c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.

d: Umfasst auch BSC, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PI: Proteasom-inhibitor; IMiD: Immunmodulator

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Bericht die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom (Fragestellung 2)

Der pU hat Fragestellung 1 in seinem Dossier in Modul 3 A und Modul 4 A, Fragestellung 2 in Modul 3 B und Modul 4 B bearbeitet. Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.6.1).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 12.06.2017)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 19.06.2017)
- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 12.06.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 23.08.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

Für die Nutzenbewertung sind die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien relevant:

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason			
MMY3003 (POLLUX ^b)	ja	ja	nein
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason			
MMY3004 (CASTOR ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird im Folgenden mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

In der Studie POLLUX wird eine Kombination aus Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen. Die Studie CASTOR vergleicht die Kombination aus Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason. Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich beide vorgelegten Studien relevant. Der Studienpool stimmt somit mit dem des pU überein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung können die vom pU vorgelegten Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie CASTOR nicht herangezogen werden. Dies wird im Folgenden begründet.

Beschreibung der Studie CASTOR

Die Studie CASTOR [3] ist eine noch laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS) von 0 bis 2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Bortezomib. Insgesamt wurden 498 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 251 auf den Daratumumab-Arm und 247 auf den Vergleichsarm. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten innerhalb beider Studienarme erfolgte jeweils gemäß der Fachinformation von Daratumumab [4] bzw. Bortezomib [5]. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Tabellen zur weiteren Charakterisierung der Studie CASTOR finden sich in Anhang A.

Eignung der Gesamtpopulation der Studie CASTOR für die Nutzenbewertung unklar

Gemäß Fachinformation ist Bortezomib bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom und mindestens 1 vorangegangenen Therapie zugelassen, wenn die Patientinnen und Patienten sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind [5]. In der Studie CASTOR hatten vor Studienbeginn ca. 61 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine autologe Stammzelltransplantation erhalten und kamen somit für eine Therapie mit Bortezomib infrage. Für die übrigen 39 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob und wie viele dieser Patientinnen und Patienten tatsächlich nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren.

- Eine vorangegangene Stammzelltransplantation oder Nichteignung hierfür war kein Einschlusskriterium der Studie CASTOR. Patientinnen und Patienten, die bereits eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten, waren aus der Studie ausgeschlossen.

- Gründe für die Nichteignung der Patientinnen und Patienten für eine Stammzelltransplantation legt der pU nicht dar. Vielmehr äußert sich der pU im Dossier überhaupt nicht zu dieser Problematik, obwohl die Einschränkung der Patientenpopulation bezüglich der Stammzelltransplantation in der Fachinformation zu Bortezomib eindeutig beschrieben ist [5].
- Der pU legt im Dossier keine Subgruppenanalysen für das Merkmal vorangegangene Stammzelltransplantation vor. Eine Bewertung der Teilpopulation, die bereits eine Stammzelltransplantation erhalten hat und somit von der Zulassung von Bortezomib umfasst ist, ist daher nicht möglich.

Zusammenfassung

Da nicht geklärt ist, ob und wie viele Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren, und zudem der pU diese Problematik im Dossier gar nicht adressiert, werden die vom pU vorgelegten Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie CASTOR für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Die vom pU vorgelegten Daten für Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben, erlauben damit keine Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie POLLUX herangezogen.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie POLLUX.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
POLLUX	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgehende Therapie ^b erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen; ECOG-PS ≤ 2	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (N = 286) Lenalidomid + Dexamethason (N = 283)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: ≤ 21 Tage vor dem 1. Zyklus ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizitäten ▪ Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Ende der Studie oder Widerruf der Einwilligungserklärung 	136 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 06/2014–laufend 1. Datenschnitt: 07.03.2016 2. Datenschnitt: 30.06.2016	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Nicht erlaubte Vortherapien: Daratumumab oder andere anti-CD38 Therapien, allogene Stammzelltransplantation, ASZT innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung. Patienten mit Intoleranz oder Refraktärität gegenüber Lenalidomid waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; PFS: progressionsfreies Überleben; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
POLLUX	<p>Daratumumab 16 mg/kg KG i. v.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–2, wöchentlich: Tag 1, 8, 15 und 22 ▪ Zyklus 3–6, alle 2 Wochen: Tag 1 und 15 ▪ ab Zyklus 7, alle 4 Wochen: Tag 1 <p>+</p> <p>Lenalidomid ab Zyklus 1, Tag 1–21</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25 mg oral bei Kreatinin-Clearance > 60 ml/min ▪ 10 mg oral bei Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min <p>+</p> <p>Dexamethason 40 mg/Woche^a (≤ 75 Jahre) bzw. 20 mg/Woche (> 75 Jahre oder BMI < 18,5) oral ab Zyklus 1</p> <p>1 Zyklus entspricht jeweils 4 Wochen</p>	<p>Lenalidomid ab Zyklus 1, Tag 1–21</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25 mg oral bei Kreatinin-Clearance > 60 ml/min ▪ 10 mg oral bei Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min <p>+</p> <p>Dexamethason 40 mg/Woche (≤ 75 Jahre) bzw. 20 mg/Woche (> 75 Jahre oder BMI < 18,5) oral ab Zyklus 1</p> <p>1 Zyklus entspricht jeweils 4 Wochen</p>
<p>Therapieanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen für Daratumumab nicht erlaubt^b ▪ Dosisanpassungen für Lenalidomid gemäß Fachinformation erlaubt ▪ Dosisreduktion oder Abbruch für Dexamethason bei UE erlaubt 		
<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p>Prämedikation vor Daratumumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1000 mg i. v. oder oral ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin 25–50 mg oder ein Äquivalent) ▪ Leukotrien-Inhibitoren (optional zu Zyklus 1, Tag 1): Montelukast 10 mg oral oder Äquivalent <p>Die orale Prämedikation kann zu Hause eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt 1 bis 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion</p> <p>Postmedikation nach Daratumumab</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen^c können Kontrollmedikationen für Lungenerkrankungen erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) am 1. und 2. Tag nach allen Infusionen ▪ kurz wirksamer β₂-adrenerger Rezeptor-Agonist (z. B. Salbutamol) ▪ zu inhalierende Kortikosteroide ± langwirkende β₂-adrenerge Rezeptor-Agonisten bei Asthma oder ± langwirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol bei COPD 		

(Fortsetzung)

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

Studie	Intervention	Vergleich
POLLUX	<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleitmedikation zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen ▪ Wachstumsfaktoren (z. B. CSF), Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusionen ▪ Anti-Infektiva (z. B. zur Behandlung von Pneumocystitis carinii und Herpes Zoster) ▪ Antihistaminikum ▪ Bisphosphonate bei Patientinnen und Patienten mit myelom-assoziierten Knochenerkrankungen ▪ Acetylsalicylsäure oder niedermolekulares Heparin (zur Prophylaxe tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie) ▪ Strahlentherapie ▪ Antiarrhythmika und andere unterstützende Herzmedikamente, Anti-Epileptika ▪ Therapie zur Prophylaxe eines Tumorlyse-Syndroms <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Myelomtherapien ▪ andere systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison/Tag oder einem Äquivalent) und NSAR sollten vermieden werden 	
<p>a: Am Tag der Daratumumab-Gabe wurde die Hälfte der Dexamethason-Dosis 1-3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion i. v. oder oral verabreicht, die andere Hälfte wurde am Folgetag oral eingenommen. b: bei IRR wird in Abhängigkeit vom Schweregrad die Infusion bis zur Stabilisierung pausiert, die Infusionsgeschwindigkeit angepasst oder die Behandlung abgebrochen c: z. B. COPD-Patientinnen und Patienten mit FEV1 < 80 % oder mit mildem Asthma BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CSF: Colony Stimulating Factors; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Pressure in 1 Second); IRR: infusionsbedingte Reaktionen; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; NSAR: nichtsteroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Studiendesign

Bei der Studie POLLUX handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason allein. Die Studie war multizentrisch angelegt und wurde in 136 Studienzentren in 18 Ländern durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene mit multiplem Myelom eingeschlossen, die mindestens 1 vorausgehende Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend eines ECOG-PS von 0 bis 2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Lenalidomid. Damit entspricht die in der Studie POLLUX untersuchte Population dem Anwendungsgebiet von Daratumumab in der vorliegenden Fragestellung.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Stadium des Internationalen Staging Systems (ISS) bei Screening (I, II oder III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und einer vorangegangenen Lenalidomid

Behandlung (nein vs. ja). Insgesamt wurden 569 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 286 auf den Daratumumab-Arm und 283 auf den Vergleichsarm.

Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte in 28-Tage-Zyklen, wobei Daratumumab und Lenalidomid gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen von Daratumumab und Lenalidomid verabreicht wurden [4,6]. Dexamethason hingegen wurde in einer niedrigeren Dosierung eingesetzt als in den Fachinformationen von Lenalidomid für das vorliegende Anwendungsgebiet angegeben ist [6]. Der spezifische Umgang mit diesem Sachverhalt wird nachfolgend beschrieben.

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

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt. Patientinnen und Patienten, deren Behandlung mit Daratumumab abgebrochen wurde, konnten weiterhin mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden, während Patientinnen und Patienten, deren Lenalidomid und Dexamethason Behandlung abgebrochen wurde, weiterhin mit Daratumumab behandelt werden konnten.

Umgang mit dem nicht zulassungskonformen Einsatz von Dexamethason in der Studie POLLUX

Das in der Studie POLLUX verwendete Dosierungsschema von Dexamethason weicht von den Angaben in der Fachinformation von Lenalidomid ab [6], in der das zugelassene Dosierungsschema des Kombinationspartners Dexamethason im Anwendungsgebiet multiples Myelom beschrieben ist. Tabelle 8 stellt die Dosierung von Dexamethason gemäß Zulassung der eingesetzten Dosierung im Interventions- und Vergleichsarm der Studie POLLUX gegenüber.

Tabelle 8: Gegenüberstellung der Dexamethason-Dosierung gemäß Zulassung und der Dexamethason-Dosierung in der Studie POLLUX

Dexamethason-Dosierung	Zyklus^a 1–4			Ab Zyklus^a 5				
Gemäß Zulassung [6]^b	Zyklustag							
	1–4	9–12	17–20	1–4	9–12	17–20		
Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	–	–		
Gesamtdosis pro Zyklus ^a (mg)	480 (pulsierte Gabe)			160 (pulsierte Gabe)				
Studie POLLUX (Interventions- und Vergleichsarm)	Zyklustag							
	1	8	15	22	1	8	15	22
Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	40	40	40	40
Gesamtdosis je Zyklus ^a (mg)	160 (nicht pulsierte Gabe)				160 (nicht pulsierte Gabe)			
a: 28-Tage-Zyklus b: in Kombination mit Daratumumab + Lenalidomid oder Lenalidomid bei Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie –: keine Dexamethason-Gabe								

Das in der Studie POLLUX eingesetzte Dosierungsschema von Dexamethason weicht somit sowohl in der Dosis pro Zyklus als auch aufgrund der fehlenden pulsierten Gabe von dem in der Fachinformation von Lenalidomid beschriebenen Dosierungsschema ab [6]. In der Fachinformation zu Daratumumab wird für die Dosierung der Kombinationspartner Lenalidomid und Dexamethason einerseits auf das in der Studie POLLUX angewendete Dosierungsschema (Abschnitt 5.1 der Fachinformation), andererseits aber auch auf die Fachinformationen der zusammen mit Daratumumab gegebenen Arzneimittel, also auch auf diejenige von Lenalidomid, verwiesen. Zusammenfassend entspricht das Dosierungsschema von Dexamethason zumindest im Vergleichsarm der Studie POLLUX nicht der Zulassung, da für diesen die Fachinformation von Lenalidomid maßgeblich ist.

Aus Sicht des pU entspricht die in der Studie POLLUX eingesetzte Dosierung von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid dem deutschen Versorgungsalltag. Er beruft sich hierbei auf den Beschluss des G-BA zu Elotuzumab [7] im selben Anwendungsgebiet und die Aussagen von behandelnden Ärzten und Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften bei der mündlichen Anhörung zu Pomalidomid [8] und Carfilzomib [9]. Zudem stützt der pU seine Argumentation auf internationale [10] und nationale Leitlinien [11,12] zur Behandlung des multiplen Myeloms sowie auf mehrere Studien [13-15].

Aus den vom pU zitierten Leitlinien und Studien geht nicht hervor, dass bei vorbehandeltem multiplem Myelom generell eine niedrigere Dexamethason-Dosierung anzuwenden sei. Eine ausführliche Diskussion der vom pU vorgebrachten Leitlinien und Studien findet sich in der Dossierbewertung zu Elotuzumab [16]. Aus diesem Grund ist zumindest fraglich, inwiefern das in der Studie POLLUX eingesetzte Dosierungsschema von Dexamethason sachgerecht ist.

In der für die Nutzenbewertung von Elotuzumab eingereichten Studie ELOQUENT 2 lag derselbe Sachverhalt vor wie in der Studie POLLUX. Auch in dieser Studie wurde im Vergleichsarm das in Tabelle 8 beschriebene, von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosierungsschema eingesetzt. Der G-BA hat die Studie dennoch zur Nutzenbewertung herangezogen. Als Begründung führt der G-BA in den Tragenden Gründen [17] zum Beschluss an, dass die in der Fachinformation zu Lenalidomid vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet werde. Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie ELOQUENT 2 zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen [17]. Auf der anderen Seite weist der G-BA darauf hin, dass „soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, [...] daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden“ können [17].

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergibt sich mit Bezug auf den Beschluss und die tragenden Gründe des G-BA die Konsequenz, dass die Studie POLLUX trotz von der Zulassung abweichender Dexamethason-Dosierung in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

Auswertung und Datenschnitte

In der Studie POLLUX sind mehrere Analysen geplant. Eine Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem ca. 80 Patientinnen und Patienten für mindestens 8 Wochen behandelt worden waren oder die Studienbehandlung abgebrochen hatten. Eine weitere Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 07.03.2016) wurde bei Erreichen von 177 Ereignissen des primären Endpunkts PFS durchgeführt. Eine weitere, nicht vom pU präspezifizierte Analyse erfolgte im Rahmen des von der FDA geforderten 120-Tage-Sicherheitsupdates am 30.06.2016 (2. Datenschnitt) für die Endpunkte PFS, Gesamtüberleben und Sicherheit. Die Studie POLLUX ist noch laufend. Mit dem Amendement zum Studienprotokoll vom 26.05.2016 wurde eine weitere Interimsanalyse bei Erreichen von 165 Ereignissen des Endpunkts Gesamtüberleben geplant. In Abschnitt 2.3.2.1 ist beschrieben, zu welchem Datenschnitt und für welche Endpunkte Daten zur Verfügung stehen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
POLLUX	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 3 Monate bis zum Tod
Morbidität	
Symptomatik / Gesundheitszustand	EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) / EQ-5D-VAS: bis zu 16 Wochen nach Abbruch der Therapie oder bis Progression, Start einer neuen Antitumorthherapie oder Tod
gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen): Woche 4, 8 und 16 nach Abbruch der Therapie oder bis Progression, Start einer neuen Antitumorthherapie oder Tod
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Start einer neuen Antitumorthherapie
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Nachbeobachtung bis zum Tod geplant. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich bis zu 16 Wochen bei Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität und 30 Tage bei Nebenwirkungen) oder bis zum Start einer neuen Antitumorthherapie (bzw. bis Progression) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Charakteristika Kategorie	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason
POLLUX	N ^a = 286	N ^a = 283
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (9)	64 (9)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	42 / 58
Ethnie, n (%)		
kaukasisch	207 (72,4)	186 (65,7)
schwarz / afroamerikanisch	5 (1,7)	11 (3,9)
asiatisch	54 (18,9)	46 (16,3)
andere ^b	20 (7,0) ^c	40 (14,1) ^c
ECOG-PS, n (%)		
0	139 (48,6)	150 (53,0)
1	136 (47,6)	118 (41,7)
2	11 (3,8)	15 (5,3)
Myelom-Typ, n (%)		
IgG	164 (57,3)	167 (59,0)
IgA	55 (19,2)	56 (19,8)
IgM	2 (0,7)	0 (0)
IgD	5 (1,7)	6 (2,1)
IgE	0 (0)	0 (0)
FLC	55 (19,2)	46 (16,3)
FLC Kappa	34 (11,9)	32 (11,3)
FLC Lambda	21 (7,3)	14 (4,9)
Biklonal	1 (0,3)	0 (0)
negative Immunfixation	4 (1,4)	8 (2,8)
ISS ^d , n (%)		
I	137 (47,9)	140 (49,5)
II	93 (32,5)	86 (30,4)
III	56 (19,6)	57 (20,1)
Krankheitsdauer: Zeit seit Erstdiagnose Multiples Myelom bis Randomisierung [Jahren], MW (SD)	4,6 (3,6)	4,8 (3,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
 Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
 (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason
POLLUX	N ^a = 286	N ^a = 283
Vortherapien, n (%)	286 (100,0)	283 (100,0)
vorherige systemische Therapie	286 (100,0)	283 (100,0)
vorherige ASZT	180 (62,9)	180 (63,6)
vorherige Bestrahlung	65 (22,7)	57 (20,1)
Anzahl vorheriger Therapien, n (%)		
1	149 (52,1)	146 (51,6)
2	85 (29,7)	80 (28,3)
3	38 (13,3)	38 (13,4)
> 3	14 (4,9)	19 (6,7)
vorherige PI, n (%)	245 (85,7)	242 (85,5)
Bortezomib	241 (84,3)	238 (84,1)
Carfilzomib	6 (2,1)	6 (2,1)
Ixazomib	2 (0,7)	2 (0,7)
vorherige IMiD, n (%)	158 (55,2)	156 (55,1)
Lenalidomid	50 (17,5)	50 (17,7)
Pomalidomid	2 (0,7)	0 (0)
Thalidomid	122 (42,7)	125 (44,2)
Therapieabbruch, n (%) ^{e, f}	66 (23,3)	132 (47,0)
Studienabbruch, n (%) ^e	34 (11,9)	55 (19,4)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: andere umfasst die folgenden Gruppen: Indianisch oder Einwohner Alaskas, hawaiianisch oder pazifisch, andere, unbekannt und nicht berichtet c: eigene Berechnung d: ISS basiert auf den Werten des Serum-β2-Mikroglobulins und des Albumins e: Angaben bezogen auf den 1. Datenschnitt (07.03.2016), Daten zum 2. Datenschnitt (30.06.2016) liegen nicht vor f: unklar, ob sich die Angaben auf den Abbruch aller oder irgendeine der Therapiekomponenten beziehen ASZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FLC: Freie leichte Ketten; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMiD: Immunmodulierende Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI: Proteasominhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen der Studie POLLUX sind vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren vorwiegend weiß und im Mittel 64 Jahre alt. Der Männeranteil war insgesamt in beiden Studienarmen etwas höher (ca. 60 %) als der Frauenanteil (ca. 40 %). Entsprechend den Einschlusskriterien hatten alle Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss bereits mindestens eine systemische Therapie zur

Behandlung des multiplen Myeloms erhalten. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten waren mit 2 oder mehr Therapien vorbehandelt. Die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden dem ISS-Stadien I und II zugeordnet und hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1.

Deutliche Unterschiede zwischen den Studienarmen gab es jedoch beim Therapieabbruch. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts hatten 66 (23,3 %) der Patientinnen und Patienten im Daratumumab-Arm und 132 (47,0 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Studienbehandlung abgebrochen. Die Therapieabbrüche beruhten dabei in beiden Armen zum großen Teil auf Krankheitsprogression (14,0 % der Patientinnen und Patienten im Daratumumab-Arm und 33,9 % im Vergleichsarm). Daten zu Therapie- und Studienabbruch liegen allerdings nur zum 1. Datenschnitt vor und es ist unklar, ob sich die Angaben auf den Abbruch aller oder irgendeine der Therapiekomponenten beziehen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason
POLLUX	N = 286	N = 283
Behandlungsdauer [Monate]		
1. Datenschnitt: 07.03.2016		
Median [Min; Max]	13,14 [0,00; 20,70]	12,22 [0,00; 20,14]
Mittelwert (SD) ^a	12,31 (4,26)	10,59 (4,92)
2. Datenschnitt: 30.06.2016		
Median [Min; Max]	16,61 [0,00; 24,41]	14,65 [0,00; 23,95]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate] ^a		
Gesamtüberleben		
1. Datenschnitt: 07.03.2016		
Median [95 %-KI]	13,60 [13,31; 14,06]	13,54 [13,27; 14,00]
Mittelwert (SD)	13,24 (3,49)	12,74 (3,96)
2. Datenschnitt: 30.06.2016		
Median [95 %-KI]	17,28 [17,02; 17,84]	17,28 [17,02; 17,84]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: bezogen auf Safety-Population (283 vs. 281 Patientinnen und Patienten)		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die Unterschiede in der medianen Behandlungsdauer, die sich zum 1. Datenschnitt vom 07.03.2016 zeigten (13,14 vs. 12,22 Monate), sind zum 2. Datenschnitt vom 30.06.2016 größer geworden und lagen bei 16,61 Monaten im Daratumumab-Arm vs. 14,65 Monate im Vergleichsarm. Der Unterschied ist auf unterschiedliche Therapieabbruchraten zurückzuführen.

Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben war zu beiden Datenschnitten in den Studienarmen etwa gleich. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
POLLUX	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie POLLUX als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)
 - febrile Neutropenie (Preferred Term [PT]; SUE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

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

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

Studie Zeitpunkt	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Febrile Neutropenie (SUE)
POLLUX										
1. Datenschnitt (07.03.2016)	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j
2. Datenschnitt (30.06.2016)	j	n	n	n	j	j ^a	j	n	n	j
a: Es liegen Daten für den Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vor, nicht jedoch für den Abbruch irgendeiner der Wirkstoffkomponenten.										
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; j: ja; n: nein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus										

Die für die eingeschlossenen Endpunkte verfügbaren Daten stammen aus verschiedenen Datenschnitten. Für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Ergebnisse des 1. Datenschnitts (07.03.2016) vor, für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen Ergebnisse des 2. Datenschnitts (30.06.2016). Für die spezifischen UE liegen jedoch für den 2. Datenschnitt nur Auswertungen zu den PTs, nicht aber zu den SOC's vor. Daher wird für diese Endpunkte der 1. Datenschnitt zur Bewertung herangezogen, was vor dem Hintergrund des kurzen zeitlichen Abstandes zwischen den Datenschnitten angemessen ist.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Febrile Neutropenie (SUE)
POLLUX	N	N	H ^a	H ^a	H ^a	H ^b	H ^{a, b}	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b
a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; zusätzlich außer für Abbruch wegen UE: deutliche Unterschiede im Fragebogenrücklauf bei potenziell informativer Zensierung b: potenziell informative Zensierung (Therapieabbruch aufgrund Progress zum 1. Datenschnitt: 14 % [Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason] und 34 % [Kontrolle]) in Verbindung mit medianen Behandlungsdauern zum 2. Datenschnitt von 16,61 Monaten (Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason) und 14,65 Monaten (Kontrolle) c: keine verwertbaren Daten vorhanden CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus											

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

Für die Endpunkte zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und deutlicher Unterschiede im Fragebogenrücklauf zwischen den Armen als hoch eingestuft. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ebenfalls als hoch ein (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, schwere UE CTCAE Grad 3–4 und für die spezifischen UE wegen potenziell informativer Zensierung ebenfalls als hoch eingeschätzt. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE kommt noch die fehlende Verblindung hinzu. Der pU schätzt alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen ebenfalls als potenziell hoch verzerrt ein (für weitere Erläuterungen zum Verzerrungspotenzial siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.2.).

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungsendpunkten finden sich in Anhang B. Ergebnisse zu häufigen UE sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
POLLUX					
Mortalität (2. Datenschnitt 30.06.2016)					
Gesamtüberleben	286	n. e. 40 (14,0)	283	n. e. 56 (19,8)	0,63 ^a [0,42; 0,95]; 0,027 ^b
Morbidität (1. Datenschnitt 07.03.2016)					
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ^c					
Verschlechterung ≥ 7 Punkte	286	3,8 [k. A.] 170 (59,4)	283	3,7 [k. A.] 166 (58,7)	0,97 ^a [0,78; 1,21]; 0,780
Verschlechterung ≥ 10 Punkte	286	4,9 [k. A.] 152 (53,1)	283	4,7 [k. A.] 149 (52,7)	0,97 ^a [0,77; 1,21]; 0,759
Verbesserung ≥ 7 Punkte	286	5,6 [k. A.] 154 (53,8)	283	5,7 [k. A.] 135 (47,7)	1,14 ^a [0,90; 1,44]; 0,280
Verbesserung ≥ 10 Punkte	286	6,9 [k. A.] 140 (49,0)	283	9,3 [k. A.] 119 (42,0)	1,16 ^a [0,90; 1,49]; 0,245
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte) ^c					
Fatigue	286	1,9 [k. A.] 186 (65,0)	283	2,0 [k. A.] 181 (64,0)	1,11 ^a [0,90; 1,36]; 0,341
Übelkeit / Erbrechen	286	13,9 [k. A.] 117 (40,9)	283	10,3 [k. A.] 121 (42,8)	0,86 ^a [0,66; 1,11]; 0,249
Schmerzen	286	5,6 [k. A.] 143 (50,0)	283	5,6 [k. A.] 159 (56,2)	0,89 ^a [0,70; 1,11]; 0,298
Dyspnoe	286	5,5 [k. A.] 152 (53,1)	283	5,7 [k. A.] 147 (51,9)	1,06 ^a [0,84; 1,34]; 0,607
Schlaflosigkeit	286	6,6 [k. A.] 144 (50,3)	283	3,7 [k. A.] 157 (55,5)	0,80 ^a [0,63; 1,00]; 0,052
Appetitlosigkeit	286	7,2 [k. A.] 141 (49,3)	283	10,2 [k. A.] 128 (45,2)	1,08 ^a [0,85; 1,38]; 0,536
Obstipation	286	4,7 [k. A.] 145 (50,7)	283	3,3 [k. A.] 157 (55,5)	0,87 ^a [0,69; 1,10]; 0,242
Diarrhö	286	5,6 [k. A.] 159 (55,6)	283	5,7 [k. A.] 152 (53,7)	1,00 ^a [0,79; 1,25]; 0,968

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
POLLUX					
Morbidität (1. Datenschnitt 07.03.2016)					
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Verbesserung ≥ 10 Punkte) ^c					
Fatigue	286	4,7 [k. A.] 157 (54,9)	283	3,7 [k. A.] 161 (56,9)	0,88 ^a [0,70; 1,10]; 0,253
Übelkeit / Erbrechen	286	n. e. 46 (16,1)	283	n. e. 40 (14,1)	1,12 ^a [0,73; 1,71]; 0,614
Schmerzen	286	3,7 [k. A.] 148 (51,7)	283	4,7 [k. A.] 141 (49,8)	1,11 ^a [0,88; 1,41]; 0,369
Dyspnoe	286	n. e. 90 (31,5)	283	n. e. 80 (28,3)	1,12 ^a [0,82; 1,52]; 0,472
Schlaflosigkeit	286	n. e. 101 (35,3)	283	n. e. 106 (37,5)	0,87 ^a [0,66; 1,15]; 0,327
Appetitlosigkeit	286	n. e. 63 (22,0)	283	n. e. 68 (24,0)	0,89 ^a [0,63; 1,27]; 0,528
Obstipation	286	n. e. 76 (26,6)	283	n. e. 58 (20,5)	1,30 ^a [0,92; 1,84]; 0,132
Diarrhö	286	n. e. 48 (16,8)	283	n. e. 31 (11,0)	1,52 ^a [0,96; 2,39]; 0,072
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 07.03.2016)					
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen (Verschlechterung ≥ 10 Punkte) ^c					
allgemeiner Gesundheitszustand	286	4,7 [k. A.] 153 (53,5)	283	4,7 [k. A.] 155 (54,8)	0,96 ^a [0,76; 1,20]; 0,701
körperliche Funktion	286	5,9 [k. A.] 147 (51,4)	283	7,5 [k. A.] 136 (48,1)	1,09 ^a [0,86; 1,38]; 0,484
Rollenfunktion	286	3,7 [k. A.] 171 (59,8)	283	3,1 [k. A.] 169 (59,7)	0,92 ^a [0,74; 1,14]; 0,446
emotionale Funktion	286	6,6 [k. A.] 136 (47,6)	283	7,8 [k. A.] 134 (47,3)	1,04 ^a [0,82; 1,32]; 0,753
soziale Funktion	286	3,8 [k. A.] 161 (56,3)	283	2,9 [k. A.] 175 (61,8)	0,80 ^a [0,64; 0,995]; 0,045

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
POLLUX					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 07.03.2016)					
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen (Verschlechterung ≥ 10 Punkte) ^c					
kognitive Funktion	286	4,9 [k. A.] 159 (55,6)	283	4,6 [k. A.] 162 (57,2)	0,93 ^a [0,74; 1,16]; 0,505
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen (Verbesserung ≥ 10 Punkte) ^c					
allgemeiner Gesundheitszustand	286	6,6 [k. A.] 139 (48,6)	283	6,5 [k. A.] 133 (47,0)	1,04 ^a [0,82; 1,33]; 0,727
körperliche Funktion	286	n. e. 109 (38,1)	283	n. e. 104 (36,7)	1,06 ^a [0,80; 1,39]; 0,703
Rollenfunktion	286	11,4 [k. A.] 119 (41,6)	283	11,7 [k. A.] 116 (41,0)	0,96 ^a [0,74; 1,25]; 0,783
emotionale Funktion	286	17,9 [k. A.] 113 (39,5)	283	17,1 [k. A.] 107 (37,8)	1,07 ^a [0,82; 1,40]; 0,631
soziale Funktion	286	n. e. 109 (38,1)	283	17,1 [k. A.] 102 (36,0)	1,07 ^a [0,81; 1,40]; 0,646
kognitive Funktion	286	14,1 118 (41,3)	283	n. e. 97 (34,3)	1,29 ^a [0,98; 1,69]; 0,071
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 30.06.2016)					
UE	283	– 279 (98,6)	281	– 274 (97,5)	–
SUE	283	14,3 [k. A.] 153 (54,1)	281	16,8 [k. A.] 126 (44,8)	1,14 ^d [0,90; 1,44]; 0,290
Abbruch wegen UE (aller Wirkstoff- komponenten)	283	n. e. 24 (8,5)	281	n. e. 24 (8,5)	RR: 0,99 [0,58; 1,71]; > 0,999 ^e
Abbruch wegen UE (irgendeiner Wirkstoff- komponente)			keine Daten vorhanden		
schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	283	1,0 [k. A.] 235 (83,0)	281	3,4 [k. A.] 210 (74,7)	1,39 [1,15; 1,68]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
POLLUX					
Spezifische UE (1. Datenschnitt 07.03.2016)^c					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	283	k. A. 216 (76,3)	281	k. A. 164 (58,4)	RR: 1,31 [1,16; 1,47]; < 0,001 ^f
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	283	k. A. 170 (60,1)	281	k. A. 114 (40,6)	RR: 1,48 [1,25; 1,76]; < 0,001 ^f
febrile Neutropenie	283	k. A. 12 (4,2)	281	k. A. 4 (1,4)	RR: 2,98 [0,97; 9,12]; 0,048 ^g
<p>a: Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen und stratifiziert nach den Faktoren ISS (I, II oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und Vortherapie mit Lenalidomid (nein vs. ja)</p> <p>b: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS (I, II oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und Vortherapie mit Lenalidomid (nein vs. ja)</p> <p>c: Daten für den 1. Datenschnitt dargestellt; für den 2. Datenschnitt liegen keine Daten vor</p> <p>d: Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell ohne Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren</p> <p>e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [18])</p> <p>f: eigene Berechnung von Effekt RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [18])</p> <p>g: eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Nachfolgend beziehen sich die Angaben zur Einschätzung des pU immer auf dessen zusammenfassende Bewertung der Studien POLLUX und CASTOR. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich nur auf die Ergebnisse der Studie POLLUX.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen von Daratumumab für den Endpunkt Gesamt mortalität ableitet und die Effektmodifikation durch das Geschlecht nicht berücksichtigt.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der VAS des EQ-5D erhoben. Es wird sowohl die Zeit bis zur Verbesserung als auch die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. Dabei zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird sowohl die Zeit bis zur Verschlechterung als auch die Zeit bis zur Verbesserung betrachtet.

Für beide Auswertungen zeigt sich für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Obstipation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für die Endpunkte Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigen sich ebenfalls für beide Auswertungen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, jedoch liegt für beide Endpunkte jeweils eine Effektmodifikation vor. Für die Auswertung Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunkts Schlaflosigkeit liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I und III ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Für die Auswertung Zeit bis zur Verbesserung des Endpunkts Diarrhö liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vor. Für Patientinnen und Patienten asiatischer und anderer Herkunft ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Kaukasier hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation keinen Zusatznutzen von Daratumumab für die Symptomatik ableitet und Effektmodifikationen nicht berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird sowohl die Zeit bis zur Verschlechterung als auch die Zeit bis zur Verbesserung betrachtet. Beide Auswertungen zeigen für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Auswertung Zeit bis zur Verbesserung liegt für den Endpunkt soziale Funktion kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Bei der Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunkts soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Für den Endpunkt körperliche Funktion liegt für beide Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für die Auswertung Zeit bis zur Verschlechterung liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Erwachsene ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Erwachsene < 65 Jahre hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE (aller Wirkstoffkomponenten) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 – 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II und III ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I hingegen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keinen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden sieht und die Effektmodifikation nicht berücksichtigt.

Spezifische UE

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, sowie für febrile Neutropenien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der spezifische UE nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.3.):

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Ethnische Herkunft (kaukasisch / asiatisch / andere)
- ISS-Stadium (Stadium I / Stadium II / Stadium III)
- Anzahl der Vortherapien

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
POLLUX						
Mortalität (2. Datenschnitt 30.06.2016)						
Gesamtüberleben						
Geschlecht						
Männer	173	n. e. 31 (17,9)	164	n. e. 32 (19,5)	0,82 [0,50; 1,36]	0,449
Frauen	113	n. e. 9 (8,0)	119	n. e. 24 (20,2)	0,30 [0,14; 0,69]	0,003
Gesamt					Interaktion:	0,0440
Symptomatik (1. Datenschnitt 07.03.2016)						
EORTC-QLQ-30 Verbesserung \geq 10 Punkte						
Diarrhö						
Ethnie						
kaukasisch	207	n. e. 39 (18,8)	186	n. e. 17 (9,1)	2,14 [1,21; 3,78]	0,009
asiatisch	54	n. e. 6 (11,1)	46	n. e. 12 (26,1)	0,41 [0,15; 1,12]	0,082
andere	25	n. e. 3 (12,0)	51	n. e. 2 (3,9)	3,42 [0,56; 20,87]	0,183
Gesamt					Interaktion:	0,006
EORTC-QLQ-30, Verschlechterung \geq 10 Punkte						
Schlaflosigkeit						
ISS Staging						
Stadium I	137	5,0 [k. A.] 79 (57,7)	140	4,6 [k. A.] 81 (57,9)	0,95 [0,70; 1,30]	0,759
Stadium II	93	11,2 [k. A.] 41 (44,1)	86	2,9 [k. A.] 56 (65,1)	0,53 [0,35; 0,795]	0,002
Stadium III	56	8,5 [k. A.] 24 (42,9)	57	10,4 [k. A.] 20 (35,1)	1,17 [0,64; 2,14]	0,607
Gesamt					Interaktion:	0,027

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Subgruppen (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
POLLUX						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 07.03.2016)						
EORTC-QLQ-30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte						
körperliche Funktion						
Alter						
< 65	133	4,7 [k. A.] 73 (54,9)	140	8,9 [k. A.] 58 (41,4)	1,51 [1,06; 2,13]	0,021
≥ 65	153	8,1 [k. A.] 74 (48,4)	143	5,7 [k. A.] 78 (54,5)	0,84 [0,61; 1,15]	0,271
Gesamt					Interaktion:	0,019
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 30.06.2016)						
schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)						
ISS Staging						
Stadium I	136	0,8 [k. A.] 113 (83,1)	139	7,1 [k. A.] 94 (67,6)	1,80 [1,37; 2,38]	< 0,001
Stadium II	93	1,4 [k. A.] 73 (78,5)	86	2,3 [k. A.] 70 (81,4)	1,00 [0,72; 1,40]	> 0,999
Stadium III	54	0,7 [k. A.] 49 (90,7)	56	1,2 [k. A.] 46 (82,1)	1,27 [0,84; 1,92]	0,251
Gesamt					Interaktion:	0,032
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ISS: Internationales Staging-System; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Mortalität liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Männer kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für Männer nicht belegt. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen unberücksichtigt lässt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I und III zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Für den Endpunkt Diarrhö (Zeit bis zur Verbesserung) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vor. Für Patientinnen und Patienten asiatischer und anderer Herkunft zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Kaukasier hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen unberücksichtigt lässt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Erwachsene ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für

Erwachsene < 65 Jahre hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen unberücksichtigt lässt.

Nebenwirkungen

Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II und III zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen unberücksichtigt lässt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

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

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben folgende Bewertungen:

- ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Frauen,
- ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaflosigkeit bei Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II zu Studienbeginn,
- ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Diarrhö bei Patientinnen und Patienten kaukasischer Herkunft,
- ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für den Endpunkt körperliche Funktion bei Erwachsenen < 65 Jahre,
- ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt soziale Funktion,
- jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und febrile Neutropenie sowie
- ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I zu Studienbeginn.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und zu den Nebenwirkungen

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

Da für die Endpunkte Schlaflosigkeit und Diarrhö (Symptomatik) des EORTC QLQ-C30 aus dem Dossier nicht hervorgeht, dass es sich um schwere oder schwerwiegende Symptome handelt, werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Diese Einordnung weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dass dieser für die dargestellten Endpunkte keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vornimmt.

Das spezifische UE febrile Neutropenie wird in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen eingeteilt, da es sich hauptsächlich um SUE (febrile Neutropenie) handelt. Die spezifischen UE Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da diese im Abgleich mit den häufigen UE überwiegend als nicht schwer eingeordnet werden können. Diese Einordnung weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dass dieser für die dargestellten Endpunkte gar keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vornimmt.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität (2. Datenschnitt 30.06.2016)		
Gesamtüberleben		
Geschlecht		
Männer	n. e. vs. n. e. HR: 0,82 [0,50; 1,36]; p = 0,449	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	n. e. vs. n. e. HR: 0,30 [0,14; 0,69]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität (1. Datenschnitt 07.03.2016)		
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		
Verschlechterung ≥ 7 Punkte	3,8 vs. 3,7 Monate HR: 0,97 [0,78; 1,21]; p = 0,780	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung ≥ 10 Punkte	4,9 vs. 4,7 Monate HR: 0,97 [0,77; 1,21]; p = 0,759	
Verbesserung ≥ 7 Punkte	5,6 vs. 5,7 Monate HR: 1,14 [0,90; 1,44]; p = 0,280	
Verbesserung ≥ 10 Punkte	6,9 vs. 9,3 Monate HR: 1,16 [0,90; 1,49]; p = 0,245	
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	1,9 vs. 2,0 Monate HR: 1,11 [0,90; 1,36]; p = 0,341	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	13,9 vs. 10,3 Monate HR: 0,86 [0,66; 1,11]; p = 0,249	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	5,6 vs. 5,6 Monate HR: 0,89 [0,70; 1,11]; p = 0,298	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	5,5 vs. 5,7 Monate HR: 1,06 [0,84; 1,34]; p = 0,607	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität (1. Datenschnitt 07.03.2016)		
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Schlaflosigkeit		
ISS Staging		
Stadium I	5,0 vs. 4,6 Monate HR: 0,95 [0,70; 1,30]; p = 0,759	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Stadium II	11,2 vs. 2,9 Monate HR: 0,53 [0,35; 0,795]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Stadium III	8,5 vs. 10,4 Monate HR: 1,17 [0,64; 2,14]; p = 0,607	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	7,2 vs. 10,2 Monate HR: 1,08 [0,85; 1,38]; p = 0,536	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	4,7 vs. 3,3 Monate HR: 0,87 [0,69; 1,10]; p = 0,242	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	5,6 vs. 5,7 Monate HR: 1,00 [0,79; 1,25]; p = 0,968	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Verbesserung ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	4,7 vs. 3,7 Monate HR: 0,88 [0,70; 1,10]; p = 0,253	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	n. e. vs. n. e. HR: 1,12 [0,73; 1,71]; p = 0,614	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,7 vs. 4,7 Monate HR: 1,11 [0,88; 1,41]; p = 0,369	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	n. e. vs. n. e. HR: 1,12 [0,82; 1,52]; p = 0,472	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n. e. vs. n. e. HR: 0,87 [0,66; 1,15]; p = 0,327	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,63; 1,27]; p = 0,528	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	n. e. vs. n. e. HR: 1,30 [0,92; 1,84]; p = 0,132	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität (1. Datenschnitt 07.03.2016)		
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Verbesserung ≥ 10 Punkte)		
Diarrhö		
Ethnie		
kaukasisch	n. e. vs. n. e. HR: 2,14 [1,21; 3,78]; p = 0,009 HR: 0,47 [0,26; 0,83] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
asiatisch	n. e. vs. n. e. HR: 0,41 [0,15; 1,12]; p = 0,082	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
andere	n. e. vs. n. e. HR: 3,42 [0,56; 20,87]; p = 0,183	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 07.03.2016)		
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen (Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
allgemeiner Gesundheitszustand	4,7 vs. 4,7 HR: 0,96 [[0,76; 1,20]; p = 0,701	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion		
Alter		
< 65	4,7 vs. 8,9 Monate HR: 1,51 [1,06; 2,13]; p = 0,021 HR: 0,66 [0,47; 0,94] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
≥ 65	8,1 vs. 5,7 Monate HR: 0,84 [0,61; 1,15]; p = 0,271	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	3,7 vs. 3,1 Monate HR: 0,92 [0,74; 1,14]; p = 0,446	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	6,6 vs. 7,8 Monate HR: 1,04 [0,82; 1,32]; p = 0,753	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	3,8 vs. 2,9 Monate HR: 0,80 [0,64; 0,995]; p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
kognitive Funktion	4,9 vs. 4,6 Monate HR: 0,93 [0,74; 1,16]; p = 0,505	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 07.03.2016)		
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen (Verbesserung ≥ 10 Punkte)		
allgemeiner Gesundheitszustand	6,6 vs. 6,5 Monate HR: 1,04 [0,82; 1,33]; p = 0,727	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,06 [0,80; 1,39]; p = 0,703	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	11,4 vs. 11,7 Monate HR: 0,96 [0,74; 1,25]; p = 0,783	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	17,9 vs. 17,1 Monate HR: 1,07 [0,82; 1,40]; p = 0,631	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	n. e. vs. 17,1 Monate HR: 1,07 [0,81; 1,40]; p = 0,646	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	14,1 Monate vs. n. e. HR: 1,29 [0,98; 1,69]; p = 0,071	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	14,3 vs. 16,8 Monate HR: 1,14 [0,90; 1,44]; p = 0,290	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE (aller Wirkstoffkomponenten)	8,5 % vs. 8,5 % RR: 0,99 [0,58; 1,71]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE (irgendeiner Wirkstoff- komponente)	keine Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE Grad 3–4)		
ISS Staging		
Stadium I	0,8 vs. 7,1 Monate HR: 1,80 [1,37; 2,38]; p < 0,001 HR: 0,56 [0,42; 0,73] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Stadium II	1,4 vs. 2,3 Monate HR: 1,00 [0,72; 1,40]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Stadium III	0,7 vs. 1,2 Monate HR: 1,27 [0,84; 1,92]; p = 0,251	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	76,3 % vs. 58,4 % RR: 1,31 [1,16; 1,47]; p < 0,001 RR: 0,76 [0,68; 0,86] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	60,1 % vs. 40,6 % RR: 1,48 [1,249; 1,76]; p < 0,001 RR: 0,68 [0,57; 0,801] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
febrile Neutropenie	4,2 % vs. 1,4 % RR: 2,98 [0,97; 9,12]; p = 0,048 RR: 0,34 [0,11; 1,03] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Frauen) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik (körperliche Funktion) <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UE (CTCAE Grad 3–4): <ul style="list-style-type: none"> ▫ ISS Staging (Stadium I): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ febrile Neutropenie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik (Schlaflosigkeit): <ul style="list-style-type: none"> ▫ ISS-Stadium II: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Symptomatik (Diarrhö): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ethnie (kaukasisch): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen der Atemwege: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Erkrankungen des Brustraums und des Mediastinums: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS: Internationales Staging-System; UE: unerwünschte Ereignisse;	

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte – teilweise auch in Subgruppen – mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis bzw. Anhaltspunkte) für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Die Ergebnisse zeigen für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Für Frauen ergibt sich daraus für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für Männer ist der Zusatznutzen für diesen Endpunkt nicht belegt. Unter Berücksichtigung der positiven und negativen Effekte wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen daher für Frauen und Männer getrennt abgeleitet. Dabei überwiegen in der Gesamtschau bei den Frauen die positiven Effekte, während bei Männern die positiven und negativen Effekte insgesamt ausgeglichen sind. Begründet ist dies darin, dass die Anhaltspunkte für einen höheren Schaden auf der Seite der negativen Effekte überwiegend das

Ausmaß gering haben. Eine Ausnahme ist der Endpunkt schwere UE (CTCAE GRAD 3–4) bei Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I, hier ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Da jedoch keine Informationen vorliegen, wie die Effekte zu diesem Endpunkt bei Männern bzw. Frauen in diesem ISS-Stadium I sind, kann dieser Effekt in der Abwägung nicht sinnvoll interpretiert werden.

Zusammenfassend ergibt sich daher für Frauen mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Für Männer mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ergibt sich zusammenfassend kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, der Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(14): 1319-1331.

Janssen Research & Development. A study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone with lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 28.07.2017 [Zugriff: 11.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02076009>.

Janssen Research & Development. Phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma: study MMY3003; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Janssen Research & Development. Phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma: study MMY3003; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.

Janssen Research & Development. Phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma: study MMY3003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Janssen Research & Development. Phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma: study MMY3003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen-Cilag International. Phase 3 study comparing daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 12.06.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005525-23.

2.4 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 12.06.2017)
- bibliografische Recherchen zu Daratumumab (letzte Suche am 19.06.2017)
- Suchen in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 12.06.2017)
- bibliografische Recherche zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 19.06.2017)
- Suche in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 12.06.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 23.08.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum Vergleich von Daratumumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da keine direkt vergleichende RCT vorliegt, führte der pU eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch. Auf Basis der Suchergebnisse identifizierte der pU weitere Untersuchungen, die er für die Nutzenbewertung heranzieht. Dies ist für Daratumumab die einarmige Studie SIRIUS [20] und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive Beobachtungsstudie International Myeloma Foundation (IMF)-Kohorte [21]. Ergänzend stellt der pU die einarmige Daratumumab-Studie MMY3010 dar [22] (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Weitere Untersuchungen zu Daratumumab

Die Studie SIRIUS ist die Zulassungsstudie von Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine einarmige, mehrstufige Phase-2 Dosisfindungsstudie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom die bereits mindestens 3 Therapien, darunter einen PI und einen IMiD erhalten hatten, oder die doppelt refraktär auf einen PI und einen IMiD waren. Der pU legt Auswertungen derjenigen Patientinnen und Patienten (N = 106) vor, die über den gesamten Studienzeitraum

zulassungsgemäß mit Daratumumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtansprechen. Weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen. Die Studie begann am 30.09.2013 und endete zum 30.05.2017.

Weitere Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU identifiziert als weitere Untersuchung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die retrospektive Beobachtungsstudie IMF-Kohorte. Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientinnen und Patienten (N = 543) aus Nord-Amerika, Europa und Asien. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem multiplem Myelom, die schon mindestens 3 Vortherapien erhalten hatten und refraktär sowohl auf einen PI als auch auf einen IMiD waren. Zu dem Zeitpunkt, zu dem eine Patientin oder ein Patient alle diese Kriterien erfüllte, begann retrospektiv die Beobachtungszeit. Von den in die Kohorte eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten 462 weitere Therapien. Die Patientinnen und Patienten wurden mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes behandelt. Alle folgenden Therapieregime und die Anzahl der Therapielinien wurden dokumentiert. Allerdings liegen keine Informationen zu den verabreichten Dosierungen vor, es bleibt also unklar ob die Therapien jeweils gemäß Fachinformation verabreicht wurden. Für 81 von 543 (15 %) der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten liegen keine Angaben zur weiteren Behandlung vor. Es ist unklar, ob sie mit einer Best supportive Care (BSC) wie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst behandelt wurden. Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Die Studie begann im Juni 2015 und ist noch laufend.

Ergebnisse der gesamten IMF-Kohorte werden in der Publikation Kumar 2017 berichtet. Für sein Dossier standen dem pU individuelle Patientendaten der IMF-Kohorte zur Verfügung. Seine Ergebnisse beruhen primär auf Analysen der Patientinnen und Patienten aus Deutschland (N = 28). Als Sensitivitätsanalyse stellt er zusätzlich die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten (N = 234) aus Europa dar, die mit in Deutschland zugelassenen Substanzen behandelt wurden.

Es bleibt unklar, warum der pU für seine Analysen nur eine Teilpopulation der IMF-Kohorte heranzieht. Grundsätzlich wäre die gesamte IMF-Kohorte für die Nutzenbewertung relevant.

Ähnlichkeit der Studienpopulationen fraglich

Für die IMF-Kohorte liegen die Angaben zu den Charakteristika der Studienpopulation nicht für alle Merkmale vor. Die vom pU vorgelegten Angaben für Patientinnen und Patienten aus Deutschland bzw. Europa sind nicht interpretierbar, weil sie sich auf Therapielinien und nicht auf einzelne Patientinnen und Patienten beziehen (siehe folgenden Abschnitt). Im medianen Alter zeigt sich kein Unterschied zwischen den Patientinnen und Patienten in der Studie SIRIUS und in der gesamten IMF-Kohorte. Während in der Studie SIRIUS der Anteil der Männer und Frauen in der Studienpopulation ausgewogen war, wurden in die IMF-Kohorte mehr Männer (ca. 60 %) als Frauen (ca. 40 %) eingeschlossen. Die Zeit seit der Erstdiagnose betrug bei den Patientinnen und Patienten in der Studie SIRIUS im Median 4,8 Jahre und in

der IMF-Kohorte im Median 3,1 Jahre. Zu den krankheitsspezifischen Charakteristika liegen für die IMF-Kohorte nur vereinzelt Angaben vor. Beispielsweise ist das ISS-Stadium für ca. 56 % der Patientinnen und Patienten in der IMF-Kohorte unbekannt. Zum ECOG-PS, zum Myelomtyp, zum zytogenetischen Profil, zur Anzahl lytischer Knochenläsionen und extramedullärer Plasmazytome sowie zu myelomassoziierter Osteopenie liegen für die IMF-Kohorte keine Angaben vor. Die Anzahl der vorausgegangenen Therapien war zwischen den Gruppen vergleichbar, in der Studie SIRIUS waren es im Median 5 Therapien und in der IMF-Kohorte im Median 4 Therapien. In Bezug auf die Vorbehandlung besteht ein auffälliger Unterschied zwischen den Patientinnen und Patienten der Studien für das Merkmal vorausgegangene autologe Stammzelltransplantation. In der Studie SIRIUS hatten ca. 80 % der Patientinnen und Patienten im Vorfeld der Studie bereits eine autologe Stammzelltransplantation erhalten, in der IMF-Kohorte waren es nur ca. 48 % der Patientinnen und Patienten. Zu vorherigen Chemotherapien, Steroidtherapien und vorheriger Bestrahlung liegen keine Angaben für die IMF-Kohorte vor. Alle Patientinnen und Patienten in beiden Studien waren sowohl mit einem PI und einem IMiD vorbehandelt und zeigten Refraktärität gegenüber beiden Substanzklassen. Zusammenfassend kann die Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen nicht sicher eingeschätzt werden.

Vom pU dargestellte Ergebnisse

Gesamtüberleben

Die vom pU vorgelegten Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben können für die Dossierbewertung nicht herangezogen werden. Der maßgebliche Grund ist, dass der pU in seinen Analysen der IMF-Kohorte nicht einzelne Patientinnen und Patienten auswertet, sondern die Anzahl der Therapielinien. So gehen beispielsweise die 28 deutschen Patientinnen und Patienten als 54 Therapielinien in die Analyse ein. Die Anzahl der in die vom pU präsentierten Analysen der IMF-Kohorte eingehenden Patientinnen und Patienten und Therapielinien sowie Ereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Vom pU für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegte Analysen der IMF-Kohorte

IMF-Kohorte	Patienten aus Deutschland	Patienten aus Europa
Anzahl der Patienten	28	234
Anzahl der Therapielinien	54	338
Ereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der Patientenzahl	k. A.	k. A.
Ereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der Anzahl der Therapielinien	40	203
IMF: International Myeloma Foundation; k. A.: keine Angabe		

Aus den vom pU vorgelegten Analysen resultieren für 28 Patientinnen und Patienten der IMF-Kohorte aus Deutschland 40 Ereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Diese

Analysen sind nicht sachgerecht und damit für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Erforderlich sind Analysen basierend auf tatsächlich beobachteten Patientinnen und Patienten, sowie sie der pU für seine Daratumumab-Studie SIRIUS vorgelegt hat. Solche Analysen legt der pU aber nicht vor. Darüber hinaus bleibt unklar, warum der pU seine Auswertungen auf die Patientinnen und Patienten aus Deutschland bzw. Europa beschränkt und nicht die gesamte IMF-Kohorte heranzieht.

Im vorliegenden Fall handelt es sich um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. In einem solchen Fall ist für die Ableitung eines Zusatznutzen ein so großer Effekt erforderlich, der nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen kann. Ungeachtet dessen, dass auch die Ähnlichkeit der Studienpopulationen nicht sicher eingeschätzt werden kann, zeigt sich beim Vergleich der medianen Überlebenszeiten in der Studie SIRIUS (18,6 Monate; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [13,7; 25,0]) mit dem der gesamten IMF-Kohorte (13,0 Monate; 95 %-KI [11,1; 14,5]) kein Effekt, der groß genug ist, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei 81 von 543 Patientinnen und Patienten in der IMF-Kohorte unklar ist, ob sie eine Behandlung (BSC) im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten. Betrachtet man ausschließlich diejenigen Patienten der IMF-Kohorte die mindestens 1 weitere Therapielinie erhielten, so zeigt sich ein noch geringerer Unterschied zwischen den Gruppen (18,6 Monate; 95 %-KI [13,7; 25,0] in der Studie SIRIUS vs. 15,2 Monate; 95 %-KI [13,2; 17,0] in der IMF-Kohorte [N = 462 Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 weitere Therapielinien erhielten]).

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie SIRIUS und in der IMF-Kohorte keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben.

Nebenwirkungen

Der pU berichtet Nebenwirkungen in der Studie SIRIUS umfassend. Für die IMF-Kohorte liegen nur für Patientinnen und Patienten aus Deutschland und Europa Ergebnisse lediglich für den Endpunkt Abbruch wegen UE vor. Allerdings präsentiert der pU wiederum ausschließlich Auswertungen auf Basis von Therapielinien. Diese Auswertungen sind nicht sachgerecht (siehe oben).

Zusammenfassung

Aus den vom pU vorgelegten Daten aus weiteren Untersuchungen lässt sich kein Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studie SIRIUS und der IMF-Kohorte kann nicht sicher eingeschätzt werden. Die vom pU vorgelegten Analysen auf Basis von Therapielinien sind nicht sachgerecht. Dessen ungeachtet, zeigt sich zwischen der Studie SIRIUS und der IMF-Kohorte kein Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben der groß genug ist, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Eine umfassende Betrachtung der positiven und negativen Effekte

von Daratumumab ist nicht möglich, da nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die vom pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, vorgelegten Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Daratumumab ist für diese Patientinnen und Patienten somit nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 20: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^b	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: ■ Zusatznutzen nicht belegt für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: Männer Zusatznutzen nicht belegt Frauen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^d	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht.
 c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.
 d: Umfasst auch BSC, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PI: Proteasom-inhibitor; IMiD: Immunmodulator

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Erwachsene mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1) insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD

behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2), beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar, mindestens aber beträchtlich.

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

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2016 ab. Dort hatte der G-BA für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2), einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Daratumumab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1 (Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben)

Der G-BA hat für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben folgende Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Der pU benennt in Modul 3 A für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei ergibt sich für diese Fragestellung, dass der pU aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann. Der pU trifft in Modul 3 A jedoch keine explizite Auswahl aus den möglichen Alternativen. Die Auswahl des pU (Bortezomib + Dexamethason und Lenalidomid + Dexamethason) ergibt sich jedoch implizit, da der pU für diese Fragestellung die Studie POLLUX mit der Vergleichstherapie Lenalidomid + Dexamethason und die Studie CASTOR mit der Vergleichstherapie Bortezomib + Dexamethason als relevant identifiziert. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an.

Fragestellung 2 (Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom)

Der pU benennt für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Vorgabe des G-BA.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung 1 (Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben)

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und

Dexamethason allein oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib und Dexamethason allein bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Die Fragestellung und die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind weitgehend sachgerecht. Allerdings entspricht die vom pU für die Intervention Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason benannte Dexamethasondosierung nicht den Vorgaben der Fachinformation (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Fragestellung 2 (Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom)

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD vorbehandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Die vom pU genannten Einschlusskriterien sind sachgerecht. Da in der vorliegenden Indikation keine RCT mit Daratumumab durchgeführt wurde, umfassen die Einschlusskriterien auch weitere Untersuchungen.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Fragestellung 1 (Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben)

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und eine Ausführung zur Ergebnissicherheit befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Dem beschriebenen Vorgehen wird zugestimmt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, Informationen zu den eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14 inklusive Patientenflussdiagramm) zu beschreiben. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an die Patientenpopulation gemäß folgender Kriterien zu charakterisieren: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Herkunft, Gewicht, Größe, ECOG-PS, Myelomtyp anhand Immunfixation, Typ des messbaren Krankheitsmarkers, ISS, Zeit seit der Erstdiagnose des multiplen Myeloms bis Randomisierung, zytogenetisches Profil (jegliche zytogenetische Abnormalität), Art und Anzahl der Vortherapien und Refraktärität (Immunmodulator bzw. Proteasominhibitor, letzte vorangegangene Therapielinie). Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung der Patientenpopulation ausreichend.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3, 4.2.5.4, 4.3.1.3.2 und 4.2.5.6) des Dossiers. Angaben zu statistischer Methodik auf Einzelstudienebene finden sich in Modul 4 A des Dossiers in Abschnitt 4.2.5.2.3.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 kommentiert.

Im Abschnitt 4.3.1.3.2 des Moduls 4 A spricht der pU von Interaktionstermen in statistischen Modellen und zugehörigen Interaktions-p-Werten, die in Modul 4 A berichtet werden. Es wird nicht beschrieben, anhand welches Modells, bzw. Effektmaßes, diese Interaktionsbestimmung bei den patientenberichteten Endpunkten und den Nebenwirkungsendpunkten durchgeführt wird; dem Cox-Proportional-Hazards-Modell oder einem anderen wie etwa dem logistischen Regressionsmodell. Es werden jeweils HR, OR, RR und RD dargestellt aber nur 1 Interaktions-p-Wert. Für diese Nutzenbewertung wird von der Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells ausgegangen.

Fragestellung 2 (Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom)

Da für die Bewertung des Zusatznutzen von Daratumumab für Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom) keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse für Fragestellung 2 nicht kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Fragestellung 1 (Erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben)

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Fragestellung 2 (Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom)

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht nachvollziehbar. Dies hat folgende Gründe:

Bei der Dokumentation der Suchstrategien ergaben sich mehrere gravierende Mängel. Zum einen weisen die Suchstrategien in MEDLINE und Embase Verknüpfungsfehler auf (z. B. wird in MEDLINE, S. 227 in Zeile 46 fälschlicherweise eine AND-Verknüpfung statt eine OR-Verknüpfung angegeben). Zum anderen ergaben sich bei der Dokumentation der Suchstrategie in CENTRAL mehrere Mängel (z. B. nicht plausible Wiederholungen von Suchblöcken, Verknüpfungsfehler und nicht plausible Trefferzahlen, S. 225, Zeilen 5 bis 14). Dies ist ein Hinweis darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine Studien zum direkten Vergleich von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Daratumumab eine gemeinsame Recherche für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT

enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu BSC sowie zu Wirkstoffen für eine patientenindividuelle Therapie durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie CENTRAL wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

Der pU hat bei allen Suchstrategien 2 Suchblöcke zur Vortherapie mit Proteasominhibitoren und zur Vortherapie mit Immunmodulatoren verwendet und diese beiden Suchblöcke mit den Suchblöcken zur Population und Intervention mit „AND“ verknüpft. Vortherapien werden jedoch in Titel, Abstract oder den Schlagwörtern zumeist nur unvollständig bzw. gar nicht abgebildet. Das Cochrane-Handbuch [23] verweist hierzu auf den allgemeinen Aufbau einer Suchstrategie: 1) Suchbegriffe zur Population 2) Suchbegriffe zur Intervention 3) Suchbegriffe zum Studientyp (z. B. Studienfilter für RCT).

Zudem verwendet der pU in allen Suchstrategien eine zeitliche Einschränkung ab 2007 ohne diese zu begründen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU eine separate Suche in Studienregistern durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Daratumumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools ergab keine relevanten Studien mit Daratumumab.

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der vom pU vorgelegte Vergleich für Fragestellung 2 nicht geeignet ist.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1 (Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben)

Der pU schließt für die Nutzenbewertung von Daratumumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die beiden RCTs POLLUX und CASTOR ein. In die vorliegende Nutzenbewertung wird die Studie POLLUX trotz deutlich von der Zulassung abweichender Dexamethason-Dosierung in beiden Studienarmen eingeschlossen. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1.2. Die Studie CASTOR kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da keine Auswertungen der relevanten Teilpopulation vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.1.1).

Fragestellung 2 (Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom)

Der Studienpool des pU umfasst die einarmige Daratumumab-Studie SIRIUS sowie die retrospektiv erhobene IMF-Kohorte für den Vergleich.

Zusätzlich stellt der pU die einarmige Daratumumab-Studie MMY3010 dar. Die Studie MMY3010 ist eine offene Early Access-Studie, in der Patientinnen und Patienten Daratumumab erhielten, bevor es kommerziell verfügbar wurde. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten hatten oder die doppelt refraktär auf einen PI und ein IMiD waren. Die Patienten erhielten Daratumumab gemäß Fachinformation. Der primäre Endpunkt der Studie war das Ansprechen. Darüber hinaus wurden die Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen erhoben, nicht jedoch das Gesamtüberleben. Die Patienten verblieben in der Studie bis zum Progress oder bis Daratumumab kommerziell verfügbar wurde. Der pU legt Daten der Patientinnen und Patienten vor, die in Studienzentren in den USA eingeschlossen wurden. Der Analysezeitraum umfasst den Juni 2015 bis Februar 2016 und stellt die finale Analyse dar. Der pU stellt die Ergebnisse der Studie MMY3010 nur ergänzend dar und zieht sie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Er begründet dies damit, dass für einen Großteil der Studienpopulation die Behandlungsdauer zu kurz gewesen sei, um Aussagen zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität treffen zu können.

Die vom pU vorgelegten Daten sind insgesamt nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab verwertbar (siehe Abschnitt 2.4.1).

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Kommentare beziehen sich ausschließlich auf die Fragestellung 1 (Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben).

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie POLLUX sind ausreichend.

Dexamethason Dosierung in der Studie POLLUX

Das verwendete Dosierungsschema von Dexamethason in der Studie Pollux entspricht nicht dem zugelassenen Schema zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie. Dennoch wird Bezug nehmend auf den Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Elotuzumab [7,17] die Studie POLLUX für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie POLLUX unter anderem in der EU, den USA und Kanada durchgeführt wurde. Dem pU zufolge liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, als dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher geht der pU davon aus, dass die in der Studie POLLUX beobachteten klinischen Effekte unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als gering und diskutiert die mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene. Dieser Einschätzung und diesem Vorgehen wird zugestimmt.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wird in Einstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Der pU beurteilt das Verzerrungspotenzial für den per EQ-5D-VAS erhobenen Gesundheitszustand und die per EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte zu Symptomatik

und Lebensqualität als hoch. Er führt an, dass durch das offene Studiendesign ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden könne. Dieser Einschätzung wird zugestimmt. Des Weiteren fehlen für knapp 15 % der Patientinnen und Patienten der Ausgangswert, alle Verlaufswerte oder beides. Für diese Patientinnen und Patienten ist nicht feststellbar, ob eine Änderung ihrer Werte stattfindet. Diese Patientinnen und Patienten sind laut pU formal in die Ereigniszeitanalyse eingeschlossen, tragen aber faktisch keine Information zur Analyse bei. Zusätzlich nimmt der Rücklauf von Fragebögen im Studienverlauf deutlich früher im Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason-Arm ab als im Vergleichsarm, bei potenziell informativen Gründen für diese Abnahmen: Zum 1. Datenschnitt (07.03.2016) hatten im Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason-Arm 14 % der Patientinnen und Patienten nach Progression die Therapie abgebrochen (23 % insgesamt), im Kontroll-Arm dagegen nach Progression 34 % (47 % insgesamt).

Das Verzerrungspotenzial der Nebenwirkungsendpunkte (SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE) schätzt der pU hoch, ein mit der Begründung, dass durch das offene Studiendesign ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden könne. Dieser Begründung wird nur für den Endpunkt Abbruch wegen UE zugestimmt. Allerdings liegen für alle anderen Nebenwirkungsendpunkte, wie schon für die patientenberichteten Endpunkte beschrieben, zum 1. Datenschnitt potenziell informative Zensierung durch unterschiedliche Anteile an Therapieabbruch pro Arm vor. Zum 2. Datenschnitt liegt keine Information zu den Therapieabbrechern vor aber zu den medianen Behandlungsdauern: 16,61 Monate im Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason-Arm und 14,65 Monate im Kontroll-Arm.

Insgesamt ergibt sich für alle Nebenwirkungsendpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Der pU legt für die Ableitung des Zusatznutzens von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ergebnisse zu den Studien POLLUX und CASTOR vor. Da nur die Studie POLLUX in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird, werden die Angaben des pU zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte der Studie CASTOR nicht kommentiert. Die folgenden Ausführungen zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte beziehen sich somit ausschließlich auf die Studie POLLUX.

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller in Modul 4 A beschriebenen Endpunkte wurden geprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, welche Endpunkte und gegebenenfalls Operationalisierungen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und ausgeschlossen wurden.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie POLLUX war das Gesamtüberleben definiert als der Zeitraum von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache.

Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Das PFS wurde in der POLLUX Studie definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis eines Krankheitsprogresses oder Tod. Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß der Definition der internationalen Myelom Arbeitsgruppe (IMWG). Diese Einstufung basiert ausschließlich auf bildgebenden Verfahren sowie auf Laborparametern, jedoch nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung ist daher nicht patientenrelevant.

- Zeit bis zum Progress; Gesamtansprechen; Zeit bis zum Ansprechen; Dauer des Ansprechens; Minimale Resterkrankung - Negativität: nicht eingeschlossen

Die Endpunkte Zeit bis zum Progress, Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens und Minimale Resterkrankung - Negativität wurden in der POLLUX Studie gemäß der IMWG-Kriterien erhoben. Diese Einstufung basiert ausschließlich auf bildgebenden Verfahren sowie auf Laborparametern, jedoch nicht auf eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Die genannten Endpunkte sind daher in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant.

- Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Therapie wurde in der POLLUX Studie definiert als Zeitspanne ab Randomisierung bis zum Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie. Der pU argumentiert, die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie entspreche der Zeit bis zum Auftreten von Komplikationen, einer Verschlechterung der Symptomatik oder Lebensqualität.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie zielt primär auf Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen der Patientinnen und Patienten ab. Diese sind in der Studie POLLUX erhoben worden. Für eine angemessene Bewertung von Symptomatik, Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen wäre es notwendig gewesen, diese über das Behandlungsende hinaus zu erheben.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 mm bis 100 mm, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten und

100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Der pU präsentiert in seinem Dossier Responderanalysen der Zeit bis zur Verbesserung bzw. bis zur Verschlechterung (jeweils definiert über eine MID von 7 und 10 Punkten). Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30): eingeschlossen

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie POLLUX mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und Skalen zur Lebensqualität sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl entspricht einer Verbesserung in den Funktionsskalen und im allgemeinen Gesundheitszustand bzw. einer Verschlechterung in den Symptomskalen [24]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU stellt in Modul 4 A zu diesem Endpunkt Responderanalysen sowohl für die Zeit bis zur Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zum 1. Datenschnitt dar. Für den 2. Datenschnitt legt er keine Auswertungen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wären primär die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt relevant. Aufgrund der kurzen Zeitspanne zwischen den beiden Datenschnitten werden ersatzweise die Ergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur Verschlechterung und die Zeit bis zur Verbesserung um mindestens 10 Punkte herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen): eingeschlossen

Wie bereits für den Endpunkt Morbidität beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einer globalen Skala und den Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion und kognitive Funktion. Der pU stellt in Modul 4 A zu diesem Endpunkt Responderanalysen sowohl für die Zeit bis zur Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur Verbesserung um mindestens 10

Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zum 1. Datenschnitt dar. Für den 2. Datenschnitt legt er keine Auswertungen vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- schwere UE: eingeschlossen
- spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UE ausgewählt:

- febrile Neutropenie (PT; SUE)
- gegebenenfalls weitere spezifische UE

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Vielzahl a priori definierter Subgruppenmerkmale. Von diesen werden in der Nutzenbewertung folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- ethnische Herkunft (kaukasisch / asiatisch / andere)
- ISS-Stadium (Stadium I / Stadium II / Stadium III)
- Anzahl der Vortherapien

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daratumumab herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daratumumab herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Fragestellung 1 (Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben)

Im Modul 4 A des Dossiers wurden vom pU keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daratumumab herangezogen.

Fragestellung 2 (Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom)

Die in Modul 4 B unter weitere Untersuchungen vorgelegten Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom nicht verwertbar. Eine ausführliche Begründung findet sich in Abschnitt 2.4.1.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Fragestellung 1 (Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben)

Der pU ordnet die Studien POLLUX und CASTOR dem Evidenzgrad 1b zu. Auf Studienebene schätzt er das Verzerrungspotenzial der Studien als niedrig ein, ebenso für den Endpunkt Gesamtüberleben. Der pU schätzt die Aussagekraft der Studie als hoch ein.

Die Studie CASTOR wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1.1). Die folgende Kommentierung bezieht sich auf die Studie POLLUX. In Bezug auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt Gesamtüberleben wird der Einschätzung des pU gefolgt. Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte werden als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Fragestellung 2 (Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom)

Die Ausführungen des pU beziehen sich auf die einarmige Studie SIRIUS sowie die retrospektiv erhobene IMF-Kohorte. Da die vom pU vorgelegten Daten für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant sind (siehe Abschnitt 2.4.1), bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz und wird nicht weiter kommentiert.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1 (Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben)

Der pU leitet für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit den Ergebnissen der Studien POLLUX und CASTOR. Für den Endpunkt Gesamtüberleben sieht er einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Für den Endpunkt soziale Funktion leitet er einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen sieht er jeweils Anhaltspunkte dafür, dass kein Schaden durch Daratumumab vorliegt.

Der pU zieht die Subgruppenergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Er begründet dies damit, dass Belege für Effektmodifikationen nur in geringer Zahl auftreten und ein Muster bei den Effektmodifikationen nicht zu erkennen sei.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt ausschließlich auf Grundlage der Studie POLLUX (siehe Abschnitt 2.3.1.1). Es ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.3.3 dargestellt.

Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom)

Für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab. Er begründet dies maßgeblich mit dem Ergebnis zugunsten von Daratumumab für den Endpunkt Gesamtüberleben. Darüber hinaus sieht er auch in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen einen Vorteil für Daratumumab. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.4.1).

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daratumumab eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Fragestellung 1 (Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben)

Für Fragestellung 1 wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daratumumab herangezogen.

Fragestellung 2 (Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom)

Der pU beschreibt in Modul 4 B Abschnitt 4.5.2, dass für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom weder für Daratumumab noch für die Vergleichstherapie eine RCT identifiziert wurde. Daher habe er für sein Dossier auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen. Dies sei neben den 1-armigen Daratumumab-Studien SIRIUS und MMY3010 die IMF-Kohorte.

Der G-BA hat im Zuge der Erstbewertung von Daratumumab in der Monotherapie die Studie SIRIUS bereits bewertet [25]. Den dazugehörigen Beschluss vom 01.12.2016 hat er bis zum 30.11.2019 befristet [26,27] und dem pU die Auflage erteilt, für die Bewertung von Daratumumab vergleichende Studiendaten vorzulegen.

Der pU führt aus, dass er eine RCT zum Vergleich von Daratumumab mit einer patientenindividuellen Therapie bei erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom geplant hatte. Allerdings sei aus Sicht des pU davon auszugehen, dass Patienten im Kontroll-Arm nach einem Progress ebenfalls Daratumumab erhalten würden. Somit sei die Bewertung der Monotherapie mit Daratumumab in einer kontrollierten Studie nicht mehr zu erbringen.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt, die Untersuchung der vorliegenden Fragestellung in einer vergleichenden Studie ist grundsätzlich auch weiterhin möglich.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß den beiden zugelassenen Anwendungsgebieten laut Fachinformation von Daratumumab [4].

Daratumumab ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason zugelassen für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1).

Daratumumab ist als Monotherapie zugelassen für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein Bedarf an neuen Therapieoptionen des refraktären multiplen Myeloms, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Aufrechterhaltung einer stabilen Lebensqualität sowie breite Kombinationsmöglichkeiten mit Standardtherapien ermöglichen. In der mehrfach refraktären und rezidivierten Therapiesituation (Fragestellung 2) besteht der therapeutische Bedarf laut pU insbesondere in einer Erweiterung der Therapieoptionen, die einen anderen Wirkmechanismus bieten.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Fragestellung 1

Der pU leitet die Größe der Zielpopulation in mehreren Schritten ab.

- 1) Zunächst ermittelt der pU für das Jahr 2017 eine Prävalenz der Erkrankungen, die unter dem ICD-10 Code C90 zusammengefasst sind (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen). Als Grundlage dienen ihm Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) [28-30]. Der pU entnimmt die geschlechtsspezifische 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2013 (13 034 Frauen und 15 347 Männer). Diese umfasst alle lebenden Patientinnen und Patienten, die innerhalb der 10 Jahre zuvor neu erkrankt sind. Um zusätzlich diejenigen zu erfassen, die länger als 10 Jahre erkrankt sind, überträgt der pU die vom RKI publizierten geschlechtsspezifischen 10-Jahres-Überlebensraten (18 % bis 27 % für Frauen und 7 %

bis 26 % für Männer) auf die jeweilige 10-Jahres-Prävalenz. Durch Addition ergibt sich eine Gesamtzahl von 31 801 bis 35 890 Patientinnen und Patienten. Dieser Wert stellt laut pU die Gesamtprävalenz im Jahr 2013 dar. Anschließend leitet der pU basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2009 bis 2013 eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 4,3 % ab. Er begründet sein Vorgehen damit, dass aus den Vorjahren keine Daten zur 10-Jahres-Prävalenz verfügbar wären. Indem er die jährliche Steigerungsrate auf die Prävalenz für 2013 überträgt, prognostiziert der pU für das Jahr 2017 eine Gesamtprävalenz von 37 634 bis 42 473 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90.

Der pU geht davon aus, dass nur in sehr vereinzelt Fällen Kinder und Jugendliche an multiplem Myelom erkranken. Daher zieht er diese nicht bei den weiteren Berechnungen für Fragestellung 1 von der Grundgesamtheit ab.

- 2) Ausgehend von den Daten von 7 Landeskrebsregistern des Jahres 2013 mit insgesamt 2790 inzidenten Fällen, was laut pU knapp der Hälfte der Neuerkrankungsfälle auf Bundesebene entspricht, ermittelt der pU einen Anteil der Erkrankung multiples Myelom (ICD-10 C90.0) an allen Erkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 von durchschnittlich 97,3 %. Die zugrunde liegenden Datenbankabfragen werden vom pU nicht im Dossier zitiert. Es ergeben sich laut pU 36 618 bis 41 326 Patientinnen und Patienten.
- 3) Patientinnen und Patienten mit Smouldering multiplem Myelom (SMM) sind nicht Teil der Zielpopulation, da diese laut pU nicht behandelt werden. Diese werden unter Verweis auf die Dossierbewertungen zu Pomalidomid und Carfilzomib mit einer Spanne von 8 % bis 15 % quantifiziert [31-33]. Weiterhin berücksichtigt der pU einen Patientenanteil von 3 %, der in klinischen Studien eingeschlossen ist, und somit keine GKV-Leistungen in Anspruch nimmt [34]. Indem er diese beiden Patientengruppen von der Zielpopulation abzieht, ermittelt der pU eine Spanne von 30 027 bis 36 780 therapiebedürftigen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.
- 4) Um die Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vorbehandlung zu bestimmen, legt der pU eine Analyse eines Marktforschungsinstituts vor, in der laut pU eine Therapieentscheidung bei multiplem Myelom im 1. Halbjahr 2016 als einziges Einschlusskriterium verwendet wurde [34]. Daraus entnimmt er einen Anteil von 35 % in der 1. Therapielinie an der betrachteten Stichprobe von 867 Patientinnen und Patienten. Aus der Publikation von Raab et al. 2015 [35] entnimmt der pU zudem einen Anteil von 46 % mit einer Erstlinientherapie bezogen auf Patientinnen und Patienten mit einer aktuellen Behandlung. In der Quelle werden Ergebnisse einer Auswertung von Patientenakten aus 7 europäischen Ländern berichtet. Mit der Spanne von 35 % bis 46 % reduziert der pU die Zielpopulation um die Erkrankten, die im Betrachtungsjahr eine Erstlinientherapie erhalten. Er geht implizit davon aus, dass nach dieser Eingrenzung 16 215 bis 23 907 Patientinnen und Patienten mindestens eine Vortherapie erhalten haben und somit für die weitere Berechnung der Zielpopulation relevant sind.

- 5) Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,9 % ergibt sich laut pU eine Zielpopulation von 14 091 bis 20 775 GKV-Patienten.
- 6) Um diese Patientenzahl zu validieren, zieht der pU eine Analyse von GKV-Routinedaten heran [36]. Der zugrunde gelegte Datensatz umfasst rund 3,5 Millionen Versicherte aus 7 Krankenkassen. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden folgende Kriterien angesetzt: Die Patientinnen und Patienten mussten zwischen 2009 und 2014 durchgängig beobachtbar sein und im Jahr 2014 mindestens eine Diagnose ICD-10 C90.0 im stationären Sektor oder 2 gesicherte Diagnosen ICD-10 C90.0 im ambulanten Sektor (M2Q-Kriterium) erhalten haben. Unter Verwendung weiterer Aufgreifkriterien wurden in einem weiteren Analyseschritt nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zusätzlich mindestens eine Verschreibung eines myelomspezifischen Arzneimittels (z. B. Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid) erhalten haben. Die Ergebnisse der beiden Analyseschritte ergeben laut pU hochgerechnet auf die gesamte GKV-Population eine Prävalenz von 12 778 bis 50 272 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (engere beziehungsweise weitere Aufgreifkriterien). Der pU gibt an, dass der Auswertung ein Anteil von 56 % für die Erstlinientherapie zu entnehmen sei. Er erläutert dabei nicht, wie er diesen Anteil ermittelt. Somit bestimmt er eine Anzahl von 5622 bis 22 120 Patientinnen und Patienten (44 %) mit mindestens einer Vortherapie. Mithilfe der bereits in Schritt 1) angesetzten jährlichen Steigerungsrate von 4,3 % für die Prävalenz ergeben sich laut pU für 2017 insgesamt 6379 bis 25 098 Patientinnen und Patienten.

Abschließend korrigiert der pU die Obergrenze der in Schritt 5) ermittelten Spanne basierend auf den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse und weist so eine Zielpopulation von 14 091 bis 25 098 GKV-Patienten für Fragestellung 1 aus.

Fragestellung 2

Zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zieht der pU eine weitere Analyse von GKV-Routinedaten heran [37]. Der zugrunde gelegte Datensatz umfasst eine Stichprobe von rund 4 Millionen Versicherten aus ungefähr 75 Krankenkassen und entspricht laut pU der Alters- und Geschlechtsstruktur der deutschen Bevölkerung. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden folgende Kriterien angesetzt:

- eine Diagnose ICD-10 C90.0, C90.1 oder C90.2 im Jahr 2014 im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnosen) oder ambulanten Sektor (gesicherte Diagnosen)
und
- mindestens eine Verordnung von Bortezomib und Thalidomid beziehungsweise Lenalidomid zwischen Januar 2009 und September 2014 und eine Diagnose ICD-10 C90.0-, C90.1- oder C90.2- im selben Quartal
und
- im Falle des Versterbens im Jahr 2014 keine Verordnung dieser Arzneimittel 12 Wochen vor dem Tod
und
- weniger als 60 Tage zwischen der letzten abgeschlossenen Therapie und der Folgetherapie
oder
- eine Diagnose ICD-10 C90.0, C90.1 oder C90.2 im Jahr 2014 im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnosen) oder ambulanten Sektor (gesicherte Diagnosen)
und
- mindestens eine Verordnung von Pomalidomid zwischen Januar 2009 und Dezember 2014 und eine Diagnose ICD-10 C90.0, C90.1 oder C90.2 im selben Quartal.

Durch die Berücksichtigung dieser Aufgreifkriterien sieht der pU das Anwendungsgebiet von Daratumumab abgebildet, welches Erwachsene mit rezidiertem und refraktären multiplem Myelom umfasst, die bereits mit einem Proteasominhibitor (hier: Bortezomib) und einem Immunmodulator (hier: Thalidomid und Lenalidomid) behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten [4]. Zudem schließt der pU Patientinnen und Patienten aus, die im Betrachtungsjahr unter der Therapie verstorben sind. Die Behandlung mit Pomalidomid setzt mindestens 2 vorausgegangene Therapien voraus, darunter Lenalidomid und Bortezomib sowie eine Progression unter der letzten Therapie [38]. Somit könnten die mit Pomalidomid behandelten Patientinnen und Patienten laut pU auch eine Behandlung mit Daratumumab erhalten.

Da Daratumumab nur für Erwachsene zugelassen ist, wurden Personen unter 15 Jahren von der Analyse ausgeschlossen.

Die Analyse ermittelt 2587 bis 3749 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2014. Der pU setzt anschließend den bereits für Fragestellung 1 herangezogenen Anteil des multiplen Myeloms an allen Erkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 (97,3 %) sowie die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Prävalenz (4,3 %) an.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,9 % ergibt sich laut pU eine Zielpopulation von 2482 bis 3598 GKV-Patienten für Fragestellung 2.

Bewertung des Vorgehens des pU

Fragestellung 1

Die Herleitung der Zielpopulation ist größtenteils nachvollziehbar dargestellt, weist jedoch methodische Mängel auf. Folgende Aspekte werden kritisch gesehen:

Zu 1) Die vom pU angesetzte jährliche Steigerungsrate für die Prävalenz von 4,3 % ist auf Basis der Angaben im Dossier nicht nachvollziehbar. Eigenen Berechnungen basierend auf den Daten einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten [39] zufolge, ist die Steigerungsrate deutlich überschätzt. Überdies stehen entgegen der Angaben des pU auch für die 10-Jahres-Prävalenz Daten für die Jahre 2009 bis 2013 zur Verfügung. Hierfür ergibt sich nach eigenen Berechnungen eine jährliche Steigerungsrate von 1,42 %. Überdies ist die Berechnung der Prävalenz nicht nachvollziehbar. Der pU überträgt die 10-Jahres-Überlebensrate auf die 10-Jahres-Prävalenz des Jahres 2013. Laut RKI beschreibt die Überlebensrate jedoch den Anteil der Neuerkrankten, der den betrachteten Zeitraum nach Diagnosestellung überlebt hat [30]. Die Übertragung dieses auf die Inzidenz bezogenen Anteils auf die Prävalenz führt somit zu Unsicherheit.

Zu 2) und 3) Der pU überträgt sowohl den Anteil des multiplen Myeloms an allen Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 als auch die Anteile derjenigen mit SMM, die allein aus Inzidenzmeldungen gewonnen wurden, auf die Prävalenz. Die Übertragung der an Neuerkrankten erhobenen Anteile auf in den Vorjahren Erkrankten führt zu Unsicherheit bei der Ermittlung der Zielpopulation.

Zudem ist das Vorgehen des pU nicht nachvollziehbar, die Patientengruppe auszuschließen, die im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wird. In der vorliegenden Bewertung ist die gesamte Zielpopulation von Daratumumab zu bestimmen.

Zu 4) Sowohl bei der Analyse des Marktforschungsinstituts [34] als auch bei der Publikation von Raab et al. 2015 [35] wurde der Anteil der Erstlinientherapie aus einer Grundgesamtheit gewonnen, die zum Betrachtungszeitpunkt eine Therapie erhielt. Da sich die in Schritt 3) ermittelte Patientenpopulation auch in einer Therapiepause befinden könnte, ist die Übertragbarkeit der in Schritt 4) angesetzten Anteile nicht gewährleistet. Darüber hinaus sind das methodische Vorgehen und die Charakteristika der untersuchten Stichprobe der Analyse des Marktforschungsinstituts [34] nicht beschrieben. Dadurch können die Analyse und deren Repräsentativität nicht abschließend bewertet werden. In der Studie von Raab et al. 2015 [35] wurden zudem Patientinnen und Patienten aus mehreren Ländern betrachtet. Hierdurch ist ebenfalls die Übertragbarkeit des angesetzten Anteils in der Erstlinientherapie auf die Versorgungssituation in Deutschland unklar.

Zu 6) Bei der auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse [36] ermittelten Obergrenze, die der pU zur Korrektur der Zielpopulation heranzieht, werden Patientinnen und Patienten mit einer Codierung ICD-10 C90.0 im Jahr 2014 betrachtet. Da dabei auch nicht therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit SMM berücksichtigt werden, stellt der Wert eine

Überschätzung dar. Zudem erläutert der pU nicht den verwendeten Anteil von 56 % mit einer Erstlinientherapie. Eine entsprechende Angabe ist dem eingereichten Analysebericht nicht zu entnehmen. Es bleibt zudem unklar, ob sich dieser auf alle Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose ICD-10 C90.0 bezieht oder ausschließlich auf diejenigen mit einer medikamentösen Behandlung.

Insgesamt ist die Herleitung der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet und die Angaben des pU stellen tendenziell eine Überschätzung dar. Dies resultiert im Wesentlichen aus der zu hoch angesetzten jährlichen Steigerungsrate zur Ermittlung der Prävalenz sowie der fehlenden Berücksichtigung der Therapiebedürftigkeit bei der in Schritt 6) ermittelten Obergrenze.

Die Angaben des pU liegen mit 14 091 bis 25 098 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation deutlich höher als die Patientenzahlen in den Beschlüssen des G-BA zu vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet (4700 bis 7000) [7,40,41]. Diese basierten auf den Angaben des pU im Dossier zu Carfilzomib aus dem Jahr 2015 [42] und wurden aufgrund mangelnder Nachvollziehbarkeit als nicht bewertbar angesehen [32]. Die höheren Patientenzahlen im vorliegenden Dossier zu Daratumumab liegen insbesondere in der Verwendung einer deutlich höheren Grundgesamtheit begründet. Zudem ermittelt der pU hier den Patientenanteil mit mindestens einer Vorbehandlung, wohingegen im Dossier zu Carfilzomib der Patientenanteil angesetzt wurde, der eine Zweit- oder Folgelinientherapie erhält.

Fragestellung 2

Das methodische Vorgehen der GKV-Routinedatenanalyse ist weitestgehend nachvollziehbar. Wie der pU selbst diskutiert, führen die Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtheit der GKV-Versicherten sowie die getroffenen Annahmen zur Abbildung der Zielpopulation zu Unsicherheiten. Da Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, die vor dem Betrachtungszeitraum bereits eine Behandlung mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator erhalten haben, ist einerseits eine Unterschätzung der Zielpopulation möglich. Andererseits führt die zu hoch angesetzte jährliche Steigerungsrate von 4,3 % für die Prävalenz zu einer möglichen Überschätzung. Unter Berücksichtigung der Angaben in den vorangegangenen Dossierbewertungen im Anwendungsgebiet [31,43] liegen die vom pU angenommenen Patientenzahlen aber in einer plausiblen Größenordnung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Mithilfe der veröffentlichten Daten des RKI ermittelt der pU eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate für die Inzidenz des multiplen Myeloms von 2,0 % und für die Prävalenz von 4,3 %. Wie oben für die Prävalenz dargestellt, sind die Angaben des pU zu den jährlichen Steigerungsraten nicht nachvollziehbar und tendenziell überschätzt.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation der Erwachsenen mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. In der Nutzenbewertung werden jedoch für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason Subgruppen in Abhängigkeit des Geschlechts mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert.

Zur Anzahl der Männer beziehungsweise Frauen in der Zielpopulation liegen keine Angaben im Dossier vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Anwendungsgebiete festgelegt:

- Für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung Erwachsener mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1):
 - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin
oder
 - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
 - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
 - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
- Für Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2):

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Der pU hat für Fragestellung 2 die Kosten folgender Therapien dargestellt:

- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Bortezomib als Monotherapie sowie in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason
- Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Melphalan in Kombination mit Prednison
- Vincristin (Monotherapie)
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Dexamethason allein
- Doxorubicin (Monotherapie)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Darüber hinaus sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Carmustin und Interferon alfa-2b zugelassen [44,45], für die der pU keine Kosten darstellt. Er argumentiert, dass Carmustin auf dem deutschen Markt nicht verfügbar ist. Zudem habe Interferon alfa-2b keinerlei Relevanz mehr in der Behandlung des multiplen Myeloms.

Gemäß den Vorgaben des G-BA ist von der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes auch eine Best supportive Care (BSC) umfasst. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass die Kosten einer BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Er stellt beispielhaft für diese Therapie die Kosten der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Daratumumab als Monotherapie sowie in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason entsprechen der Fachinformation [4]. Der pU geht für Daratumumab als Monotherapie sowie in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason von einer kontinuierlichen Therapie aus. Entsprechend der Angaben der Fachinformation von Daratumumab gibt der pU an, dass Daratumumab für 8 Zyklen in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verabreicht wird und anschließend kontinuierlich als Monotherapie [4].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, von Melphalan in Kombination mit Prednison, von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason, von Vincristin sowie Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason entsprechen ebenfalls der jeweiligen Fachinformation [6,38,46-49].

Für Bortezomib ermittelt der pU eine Behandlungsdauer von 8 Zyklen sowohl für die Monotherapie als auch in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) oder Dexamethason. Die Behandlungsdauer ist jedoch patientenindividuell und richtet sich nach dem Ansprechen und der Verträglichkeit. Unter Berücksichtigung der Angaben der Fachinformation ergeben sich folgende Spannen für die Behandlungsdauern: 8 bis 10 Zyklen für Bortezomib in der Monotherapie, 4 bis 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 8 Zyklen bis zu 17 vollständige Zyklen pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) [5].

Bei der Behandlungsdauer von Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison geht der pU von einer kontinuierlichen Therapie aus. Die Fachinformation empfiehlt eine Gabe von Cyclophosphamid an Tag 1 (in Kombination mit Prednison), bei einer Wiederholung alle 3 Wochen [50]. Der pU ermittelt 18 Behandlungstage bei 17,33 Zyklen pro Jahr. Werden allerdings ausschließlich vollständig abgeschlossene Zyklen innerhalb eines Jahres berücksichtigt, ergeben sich 17 Behandlungstage für Cyclophosphamid.

Für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason setzt der pU eine Behandlungsdauer von 16 Zyklen an. Aus den Angaben der Fachinformation ergibt sich eine Behandlungsdauer in Abhängigkeit des klinischen Nutzens von 8 bis 16 Zyklen von jeweils 21 Tagen [51].

Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason geht der pU ebenfalls von einer kontinuierlichen Therapie aus. Gemäß den Fachinformationen von Carfilzomib und Ixazomib sollte eine über 18 Zyklen (Carfilzomib) beziehungsweise 24 Zyklen (Ixazomib) hinausgehende Behandlung auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen [48,52].

Für Doxorubicin setzt der pU 18 Behandlungstage bei 17,33 Zyklen pro Jahr an. Dabei berücksichtigt er nicht die maximale Gesamtdosis von 450 bis 550 mg/m² Körperoberfläche (KOF) gemäß Fachinformation [53]. Unter Berücksichtigung der empfohlenen Einzeldosis von 60 bis 75 mg/m² und der maximalen Gesamtdosis beträgt die Behandlungsdauer 6 bis 9 vollständige Zyklen bei einer Zykluslänge von 21 Tagen.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Daratumumab, Melphalan und Elotuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht [4,46,47], der von Bortezomib, Doxorubicin (pegyliert liposomal),

Cyclophosphamid, Vincristin, Carfilzomib und Doxorubicin nach der KOF [5,48-50,53,54]. Der pU bezieht sich auf die Körpermaße eines Standardpatienten und geht von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg sowie einer KOF von 1,8 m² laut Wissenschaftlichem Institut der AOK [55] aus. Aktuelle Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 weisen ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg sowie eine durchschnittliche Körpergröße von 1,72 m und damit eine KOF von 1,89 m² für Erwachsene aus [56]. Dadurch stellt der vom pU angesetzte Verbrauch von Daratumumab, Melphalan, Elotuzumab und Carfilzomib bei der Kostenberechnung eine Unterschätzung dar.

Für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason setzt der pU vor der ersten Gabe eine intravenöse Verabreichung von 40 mg Dexamethason an. Die Fachinformation von Daratumumab empfiehlt jedoch lediglich eine Prämedikation mit 20 mg Dexamethason [4].

Für den Verbrauch von Vincristin berücksichtigt der pU die Angabe der Fachinformation von 1,4 mg/m² einmal wöchentlich, jedoch nicht die angegebene maximale Einzeldosis von 2 mg [49]. Daher ist der Verbrauch zu hoch angesetzt.

Für Doxorubicin wird eine Einzeldosis von 60 bis 75 mg/m² KOF laut Fachinformation empfohlen [53]. Der pU berücksichtigt bei der Berechnung lediglich die Obergrenze von 75 mg/m².

Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen jeweils den packungsbezogenen Verwurf. Dieser ist jedoch bei der Kostenberechnung für kontinuierliche Therapien nicht relevant. Dadurch stellen die Angaben des pU zum Verbrauch von Dexamethason, Cyclophosphamid, Melphalan und Prednison eine Überschätzung dar.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Daratumumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2017 wieder.

Für Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg legt der pU seinen Berechnungen jeweils 5 Tabletten in einer Wirkstärke von 4 mg zugrunde.

Der pU berücksichtigt nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Dexamethason und Doxorubicin. Für den Festbetrag von Prednison setzt der pU einen zu niedrigen Herstellerrabatt an.

Für Doxorubicin legt der pU seinen Berechnungen nicht die wirtschaftlichste Wirkstärke von 150 mg zugrunde.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Aufgrund der angesetzten Behandlungstage stellen die Angaben für Bortezomib in der Monotherapie sowie in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) eine Untergrenze dar. Für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason sowie Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason stellen die Angaben des pU eine Obergrenze dar. Für Cyclophosphamid und Doxorubicin setzt der pU die Kosten gemäß Hilfstaxe für 18 Gaben pro Jahr an. Bei Cyclophosphamid sind jedoch lediglich 17 Gaben zu berücksichtigen. Bei Doxorubicin ergeben sich aufgrund der maximalen Gesamtdosis pro Jahr 6 bis 9 Gaben.

Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Das betrifft beispielsweise die Kosten für die Infusionstherapie oder verschiedener Bluttests gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab sowie der laut Fachinformation empfohlenen Begleitmedikationen von Daratumumab [4].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit 237 101,42 € im ersten Jahr beziehungsweise mit 176 338,92 € in den Folgejahren und von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason mit 179 038,04 € im ersten Jahr beziehungsweise mit 78 991,25 € in den Folgejahren. Die Jahrestherapiekosten von Daratumumab in der Monotherapie weist der pU mit 139 753,75 € im ersten Jahr beziehungsweise mit 78 991,25 € in den Folgejahren aus. Diese Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Aufgrund des zu gering angesetzten Körpergewichts stellen die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowohl für die Monotherapie und als auch für die Kombinationstherapien mit Daratumumab eine Unterschätzung dar.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 23 dargestellt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Melphalan in Kombination mit Prednison, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sind trotz der oben genannten Kritikpunkte in der Größenordnung plausibel.

Für die Arzneimittelkosten von Bortezomib (Monotherapie) und Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) stellen die Angaben des pU eine Untergrenze dar. Für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason sowie Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason stellen die Angaben des pU eine Obergrenze dar. Aus den

jeweiligen Fachinformationen ergibt sich jeweils eine Spanne für die Behandlungsdauer, die der pU nicht bei seinen Berechnungen berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Vincristin und Doxorubicin jeweils als Monotherapie stellen eine Überschätzung dar. Der pU berücksichtigt für Vincristin nicht die empfohlene maximale Einzeldosis. Auch die Angaben für Doxorubicin sind überschätzt, da der pU nicht die maximale Gesamtdosis laut Fachinformation beachtet und zudem keinen Herstellerrabatt für den Festbetrag ansetzt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Elotuzumab und Carfilzomib jeweils in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason stellen eine Unterschätzung dar. Dies liegt in dem vom pU zu gering angesetzten durchschnittlichen Körpergewicht begründet.

Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Spanne bei den angesetzten Behandlungstagen stellen die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Bortezomib in der Monotherapie sowie in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) eine Untergrenze dar. Für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason sowie Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason stellen die Angaben des pU eine Obergrenze dar. Für Cyclophosphamid und Doxorubicin führen die vom pU angesetzten 18 Gaben pro Jahr zu einer Überschätzung der Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für Daratumumab als Monotherapie und in den Kombinationstherapien, für Vincristin, Elotuzumab und Carfilzomib jeweils in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason plausibel.

Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Daratumumab im Rahmen einer Kombinationstherapie (Fragestellung 1) grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zugänglich und dadurch keine Einschränkung des Versorgungsanteils erforderlich ist.

Für Daratumumab in der Monotherapie (Fragestellung 2) geht der pU davon aus, dass der Versorgungsanteil deutlich kleiner ist als die Zielpopulation. Er erläutert, dass die Behandlung des multiplen Myeloms ab der 3. Therapielinie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erfolgt, für die neben Daratumumab andere zugelassene Arzneimittel zur Verfügung stehen. Aufgrund der Unsicherheiten, die sich insbesondere durch die Zulassung weiterer Therapieoptionen ergeben, sei eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Für Fragestellung 1 stellen die Angaben tendenziell eine

Überschätzung dar, insbesondere aufgrund der zu hoch angesetzten jährlichen Steigerungsrate für die Prävalenz sowie der fehlenden Berücksichtigung der Therapiebedürftigkeit bei der ermittelten Obergrenze. Für Fragestellung 2 liegen die Angaben des pU in einer plausiblen Größenordnung.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Melphalan in Kombination mit Prednison, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sind trotz einzelner Mängel bei der Kostenherleitung in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Daratumumab als Monotherapie und in den Kombinationstherapien sowie von Elotuzumab und Carfilzomib jeweils in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason stellen aufgrund des zu gering angesetzten Körpergewichts eine Unterschätzung dar.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Vincristin und Doxorubicin jeweils als Monotherapie stellen eine Überschätzung dar.

Für die Arzneimittelkosten von Bortezomib (Monotherapie) und Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) stellen die Angaben des pU eine Untergrenze dar. Für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason stellen die Angaben des pU eine Obergrenze dar. Aus den jeweiligen Fachinformationen ergibt sich jeweils eine Spanne für die Behandlungsdauer, die der pU nicht bei seinen Berechnungen berücksichtigt.

Aufgrund der angesetzten Behandlungstage stellen die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Bortezomib in der Monotherapie sowie in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) eine Untergrenze dar. Für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason sowie Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason stellen die Angaben des pU eine Obergrenze dar. Für Cyclophosphamid und Doxorubicin stellen die Angaben des pU eine Überschätzung der Kosten gemäß Hilfstaxe dar. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind für Daratumumab als Monotherapie und in den Kombinationstherapien, für Vincristin, Elotuzumab und Carfilzomib jeweils in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason plausibel.

Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Daratumumab ist indiziert:

- als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^b	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: ▪ Zusatznutzen nicht belegt für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: Männer Zusatznutzen nicht belegt Frauen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2	Daratumumab als Monotherapie: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^d	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht.
 c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.
 d: Umfasst auch BSC, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
 PI: Proteasominhibitor; IMiD: Immunmodulator;

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

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

Tabelle 22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar	
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1)	14 091–25 089	Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Für Fragestellung 1 stellen die Angaben tendenziell eine Überschätzung dar, insbesondere aufgrund der zu hoch angesetzten jährlichen Steigerungsrate für die Prävalenz sowie der fehlenden Berücksichtigung der Therapiebedürftigkeit bei der ermittelten Obergrenze. Für Fragestellung 2 liegen die Angaben des pU in einer plausiblen Größenordnung.	
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Männer		keine Angabe im Dossier
		Frauen		keine Angabe im Dossier
Daratumumab	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2)	2482–3598		
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulator; PI: Proteasominhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel			
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1)	Jahr 1: 237 101,42 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen aufgrund des zu gering angesetzten Körpergewichts eine Unterschätzung dar. Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
		Folgejahre: 176 338,92 ^b	
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Jahr 1: 179 038,04 ^b		
		Folgejahre: 78 991,25 ^b	
Daratumumab	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2)	Jahr 1: 139 753,75 ^b	
		Folgejahre: 78 991,25 ^b	

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient
(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bortezomib + pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1)	68 535,76 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten gemäß Hilfstaxe stellen eine Untergrenze dar. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Bortezomib + Dexamethason		51 424,64 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten gemäß Hilfstaxe stellen eine Obergrenze dar. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Lenalidomid + Dexamethason		97 332,85 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Jahr 1: 176 845,77 ^b Folgejahre: 166 181,41 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen aufgrund des zu gering angesetzten Körpergewichts eine Unterschätzung dar. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pomalidomid + Dexamethason	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2)	118 599,55 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen
Bortezomib		51 114,88 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten gemäß Hilfstaxe stellen eine Untergrenze dar. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen
Bortezomib + pegyliertem, liposomalen Doxorubicin		68 535,76 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten gemäß Hilfstaxe stellen eine Untergrenze dar. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Bortezomib + Dexamethason		51 424,64 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten gemäß Hilfstaxe stellen eine Obergrenze dar. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Cyclophosphamid + Prednison		2280,88 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe stellen eine Überschätzung dar. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen
Lenalidomid + Dexamethason		97 332,85 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Melphalan + Prednison	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2)	966,38 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen
Vincristin		7126,60 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar. Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen
Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason		147 403,68 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten gemäß Hilfstaxe stellen eine Obergrenze dar. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Jahr 1: 176 845,77 ^b Folgejahre: 166 181,41 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen aufgrund des zu gering angesetzten Körpergewichts eine Unterschätzung dar. Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		Jahr 1: 180 157,51 ^b Folgejahre: 154 284,97 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen aufgrund des zu gering angesetzten Körpergewichts eine Unterschätzung dar. Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Carfilzomib + Dexamethason	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Fragestellung 2)	Jahr 1: 176 159,80 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Doxorubicin		Folgejahre: 178 959,16 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten gemäß Hilfstaxe stellen eine Überschätzung dar. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason		9512,64 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Best supportive Care		219 750,21 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
		individuell verschieden + 82 125 für eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulator; PI: Proteasominhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

- Darzalex® ist indiziert als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD vorbehandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. (Gegenständliches Anwendungsgebiet in Modul 3 B)*
- Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. (Gegenständliches Anwendungsgebiet in Modul 3 A)*

Darzalex® ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden und eine Ausrüstung zur Wiederbelebung ist vorzuhalten. Die Anwendung des Arzneimittels ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels. Darzalex® enthält Natrium, dies ist bei Patienten unter Natriumkontrollierter Diät zu berücksichtigen. Es wird als intravenöse Infusion nach entsprechender Verdünnung mit 16mg/kg Daratumumab gemäß Dosierungswochenschema angewendet (Details s. Fachinformation). Dabei sind die Angaben zu den Infusionsgeschwindigkeiten zu beachten. Die Therapie wird bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. Zudem ist eine antivirale Herpes-Zoster-Prophylaxe zu erwägen. Bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen sind entsprechende Medikationen prä- und post-Infusion vorzunehmen (Details s. Fachinformation). Obstruktive chronische Pulmonalerkrankungen bedürfen einer besonderen Berücksichtigung. Auftreten infusionsbedingter Reaktionen erfordern entsprechend des Schweregrades Maßnahmen wie Unterbrechung der Infusion, Minderung der Infusionsgeschwindigkeit oder dauerhaften Abbruch der Behandlung. Dosisreduktionen werden nicht empfohlen, gegebenenfalls kann eine verzögerte Anwendung erforderlich sein. Durch Darzalex® ist eine Verstärkung bestehender Neutro- und Thrombozytopenien möglich. Die Patienten sind auf Infektionen zu überwachen und das Blutbild ist regelmäßig zu kontrollieren.

Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils, einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der Fachinformation

beschrieben. Darüber hinaus sind folgende Punkte bei der Anwendung von Darzalex® zu beachten:

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 754-766.
4. Janssen. Darzalex 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 15.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Janssen. Velcade 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 15.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Celgene. Revlimid Hartkapseln: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 15.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Elotuzumab [online]. 01.12.2016 [Zugriff: 11.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff: Pomalidomid [online]. 08.02.2016 [Zugriff: 13.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-194/2016-02-08_Wortprotokoll_end_Pomalidomid.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff: Carfilzomib [online]. 25.04.2016 [Zugriff: 13.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-204/2016-04-25_Wortprotokoll_end_Carfilzomib.pdf.
10. Reece D, Kouroukis CT, Leblanc R, Sebag M, Song K, Ashkenas J. Practical approaches to the use of lenalidomide in multiple myeloma: a Canadian consensus. *Adv Hematol* 2012; 2012: 621958.

11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Multiples Myelom: Leitlinie [online]. In: Onkopedia. [Zugriff: 14.08.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Multiples Myelom: Systemtherapie. 2013.
13. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 29-37.
14. San Miguel JF, Dimopoulos M, Weber D, Olesnyckyj M, Zhiuan Y, Zeldis J et al. Dexamethasone dose adjustments seem to result in better efficacy and improved tolerability in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who are treated with lenalidomide/dexamethasone (MM009/010 sub-analysis). *Blood* 2007; 110(11): 2712.
15. Zagouri F, Roussou M, Kastritis E, Gavriatopoulou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, Kanellias N et al. Lenalidomide with low- or intermediate-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(8): 1776-1780.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elotuzumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-32 [online]. 29.08.2016 [Zugriff: 23.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 426). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-32_Elotuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Elotuzumab [online]. 01.12.2016 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf.
18. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
20. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1551-1560.
21. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 12.05.2017 [Epub ahead of print].

22. Janssen Research & Development. Early access treatment with daratumumab for (relapsed or refractory) multiple myeloma: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.09.2017 [Zugriff: 13.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477891>.
23. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
24. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Daratumumab [online]. 01.09.2016 [Zugriff: 26.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1486/2016-06-01_D-238_Daratumumab_Nutzenbewertung_G-BA.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Daratumumab [online]. 01.12.2016 [Zugriff: 13.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4071/2016-12-01_AM-RL-XII_Daratumumab_D-238_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Daratumumab [online]. 01.12.2016 [Zugriff: 13.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2772/2016-12-01_AM-RL-XII_Daratumumab_D-238_BAnz.pdf.
28. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland 2011/2012: 10. Ausgabe. 2015.
29. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur 10-Jahresprävalenz des Plasmozytoms [online]. [Zugriff: 26.06.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
30. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-42 [online]. 23.12.2015 (IQWiG-Berichte; Band 351). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-16 [online]. 25.02.2016 [Zugriff: 14.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 367). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib (multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G16-11 [online]. 27.10.2016 [Zugriff: 14.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 452). URL: https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
34. Oncology Information Service. TherapyMonitor: multiple myeloma HY1 2016 Germany. 2016.
35. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. EHA Annual Congress Abstracts 2015: P647. New Evidence in Oncology 2015: 13-17.
36. Arvato Health Analytics. Multiples Myelom: Prävalenz und Therapieleitlinien; Projekt in Zusammenarbeit mit Janssen-Cilag; Ergebnispräsentation AP1. 2016.
37. Xcenda. Analyse der Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit multiplem Myelom anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2017.
38. Celgene Europe. Fachinformation Imnovid Hartkapseln (Stand September 2016). 2016.
39. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=5F4D505DE16997ADF56D6366353E76BA.2_cid363.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Carfilzomib; Stand: Juni 2016. 2016.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ixazomib [online]. 06.07.2017 [Zugriff: 06.09.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2994/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_BAnz.pdf.

42. Amgen. Carfilzomib (Kyprolis): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Kyprolis ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 15.12.2015 [Zugriff: 18.09.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1246/2015-12-15_Modul3A_Carfilzomib.pdf.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Panobinostat: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-10 [online]. 17.12.2015 [Zugriff: 19.09.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 349). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-10_Panobinostat_Dossierbewertung_35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V.pdf.
44. Bristol-Myers Squibb. Carmubris: Fachinformation [online]. 07.2010 [Zugriff: 06.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. MSD. Introna 18 Mio. I.E./3 ml, – 25 Mio. I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2015 [Zugriff: 06.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Aspen Pharma Trading. Fachinformation Alkeran 2 mg Filmtabletten (Stand Januar 2017). 2017.
47. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Empliciti 300mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Juli 2017). 2017.
48. Amgen Europe. Fachinformation Kyprolis 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Dezember 2016). 2016.
49. Teva. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA 1 mg/ml Injektionslösung (Stand März 2016). 2016.
50. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan (Stand Januar 2015). 2015.
51. Novartis Europharm. Fachinformation Farydak Hartkapseln (Stand Juni 2017).
52. Takeda Pharma. Fachinformation NINLARO 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln (Stand November 2016). 2016.
53. Teva. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Mai 2016). 2016.
54. Janssen-Cilag International. Fachinformation Caelyx 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Januar 2017). 2017.
55. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V: Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. 2016.

56. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Charakteristika der Studie CASTOR – RCT, direkter Vergleich (Fragestellung 1)

Tabelle 24: Charakterisierung der Studie CASTOR – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CASTOR	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgehende Therapie ^b erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen; ECOG-PS ≤ 2	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (N = 251) Bortezomib + Dexamethason (N = 247)	Screening: ≤ 21 Tage vor dem 1. Zyklus Behandlung: bis Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizitäten Beobachtung: bis zum Tod, Ende der Studie oder Widerruf der Einwilligungserklärung	117 Zentren in Australien, Brasilien, Deutschland, Italien, Korea, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA 09/2014–laufend 1. Datenschnitt: 11.01.2016 2. Datenschnitt: 30.06.2016	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: Nicht erlaubte Vortherapien: Daratumumab oder andere anti-CD38 Therapien, allogene Stammzelltransplantation oder ASZT innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung. Patienten mit Refraktärität gegenüber PI (z. B. Bortezomib, Ixazomib und Carfilzomib) oder Intoleranz gegenüber Bortezomib waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CD38: Cluster of Differentiation 38; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; PFS: progressionsfreies Überleben; PI: Proteasominhibitor; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 25: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Intervention	Vergleich
CASTOR	<p>Daratumumab 16 mg/kg KG i. v.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–3: Tag 1, 8 und 15 ▪ Zyklus 4–8: Tag 1 ▪ ab Zyklus 9: Tag 1 <p>+</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² KOF s. c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–8: Tag 1, 4, 8 und 11 <p>+</p> <p>Dexamethason 20 mg oral^a, Zyklus 1–8:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 75 Jahre: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 ▪ ≥ 75 Jahre oder BMI < 18,5^b: 20 mg/Woche <p>1 Zyklus entspricht jeweils 3 Wochen</p>	<p>Bortezomib 1,3 mg/m² KOF s. c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–8: Tag 1, 4, 8 und 11 <p>+</p> <p>Dexamethason 20 mg oral, Zyklus 1–8:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 75 Jahre: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 ▪ ≥ 75 Jahre oder BMI < 18,5^b: 20 mg/Woche <p>1 Zyklus entspricht jeweils 3 Wochen</p>
<p>Therapieanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen für Daratumumab nicht erlaubt^c ▪ Dosisanpassungen für Bortezomib bei UEs erlaubt ▪ Dosisreduktion oder Abbruch für Dexamethason bei UE erlaubt (auf 40 mg/Woche und danach auf 20 mg/Woche) 		
<p>Vor- und Begleitbehandlung</p>		
<p>Prämedikation vor Daratumumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexamethason^a 20 mg i. v. oder oral (oder äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirkenden Kortikoids) ▪ Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1000 mg i. v. oder oral ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin 25–50 mg oder ein Äquivalent) <p>Die orale Prämedikation kann zu Hause eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion</p> <p>Postmedikation nach Daratumumab</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen^d können Kontrollmedikationen für Lungenerkrankungen erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) am 1. und 2. Tag nach allen Infusionen ▪ kurz wirksamer β₂-adrenerger Rezeptor-Agonist (z. B. Salbutamol) ▪ zu inhalierende Kortikosteroide ± langwirkende β₂-adrenerge Rezeptor-Agonisten bei Asthma oder ± langwirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol bei COPD 		

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
CASTOR	Vor- und Begleitbehandlung	
	<p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleitmedikation zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen ▪ Wachstumsfaktoren (z. B. CSF), Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusionen ▪ Anti-Infektiva (z. B. zur Behandlung von Pneumocystitis carinii und Herpes Zoster) ▪ Antihistaminikum ▪ Bisphosphonate bei Patientinnen und Patienten mit myelom-assoziierten Knochenerkrankungen ▪ Strahlentherapie ▪ Antiarrhythmika und andere unterstützende Herzmedikamente, Anti-Epileptika ▪ Therapie zur Prophylaxe eines Tumorlyse-Syndroms <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Myelomtherapien ▪ andere systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison/Tag oder einem Äquivalent) und NSAR sollten vermieden werden ▪ die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4 Inhibitoren oder Induktoren sollten vermieden werden 	
<p>a: Dexamethason wurde an den Tagen der Daratumumab Infusion als Prämedikation verabreicht: i. v. vor der 1. Daratumumab Infusion, danach auch orale Gabe möglich</p> <p>b: sowie bei Patientinnen und Patienten mit einem schlecht kontrollierten Diabetes mellitus oder vorherigen Intoleranzen oder UE gegen eine Steroidtherapie</p> <p>c: bei IRR wird in Abhängigkeit vom Schweregrad die Infusion bis zur Stabilisierung pausiert, die Infusionsgeschwindigkeit angepasst oder die Behandlung abgebrochen</p> <p>d: COPD-Patientinnen und Patienten mit FEV1 < 80 % oder mit mildem Asthma</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CSF: Colony Stimulating Factors; FEV1: Einsekundenkapazität; IRR: infusionsbedingte Reaktionen; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NSAR: nichtsteroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

**Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie POLLUX
 (Fragestellung 1)**

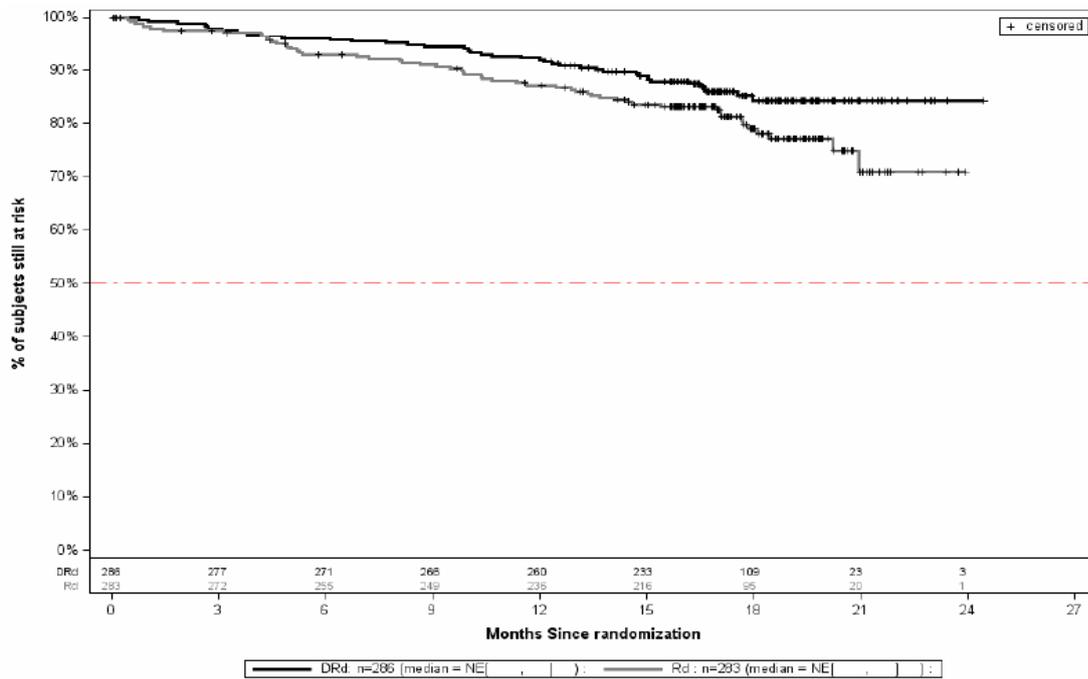


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie POLLUX (Gesamtpopulation) zum 2. Datenschnitt (30.06.2016)

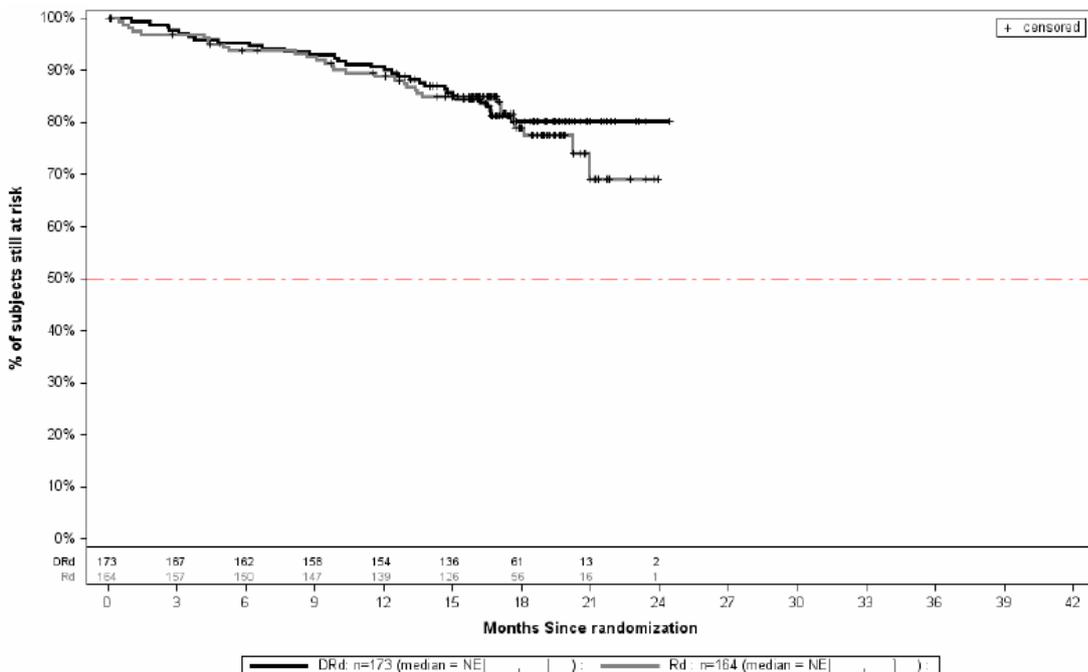


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie POLLUX (Geschlecht: männlich) zum 2. Datenschnitt (30.06.2016)

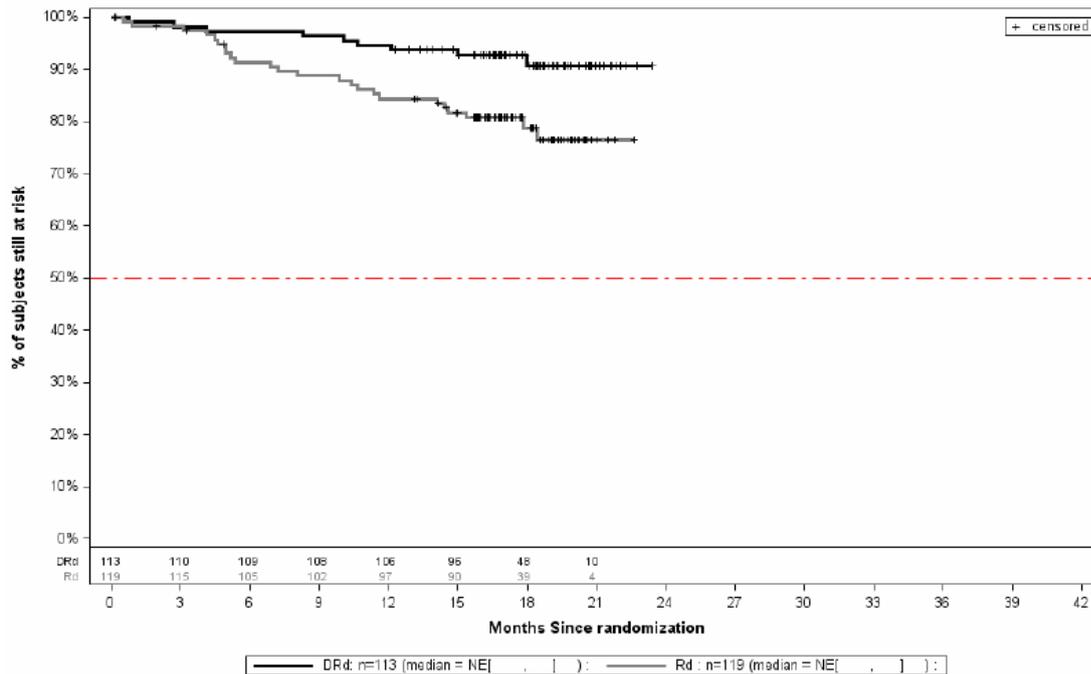


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie POLLUX (Geschlecht: weiblich) zum 2. Datenschnitt (30.06.2016)

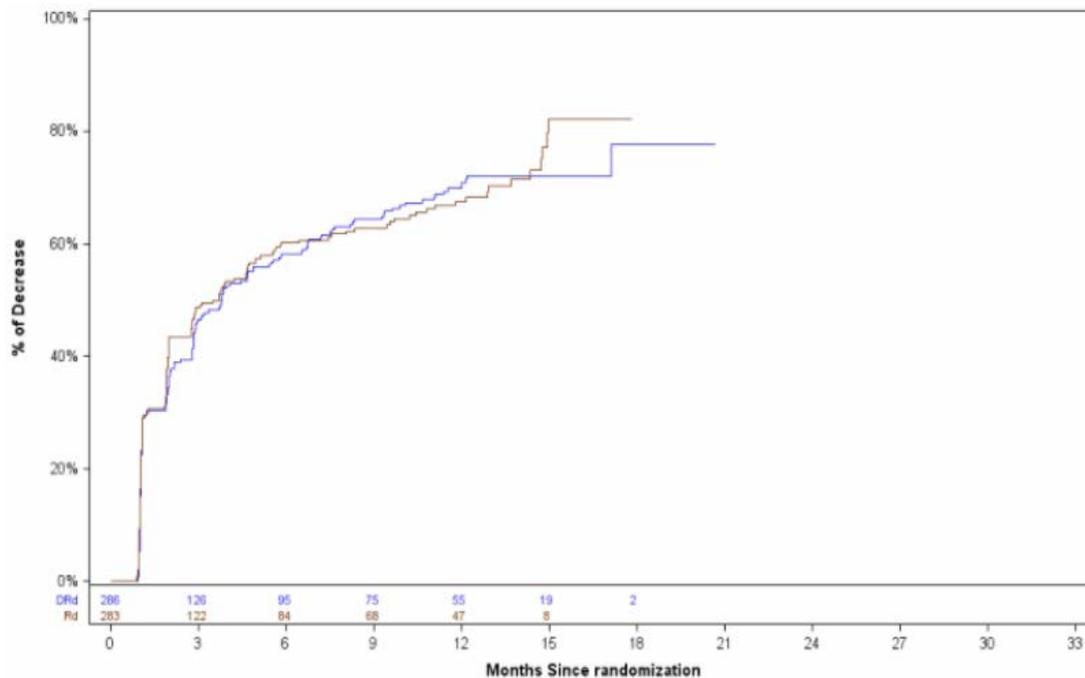


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum EQ-5D VAS, Verschlechterung um ≥ 7 Punkte, zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

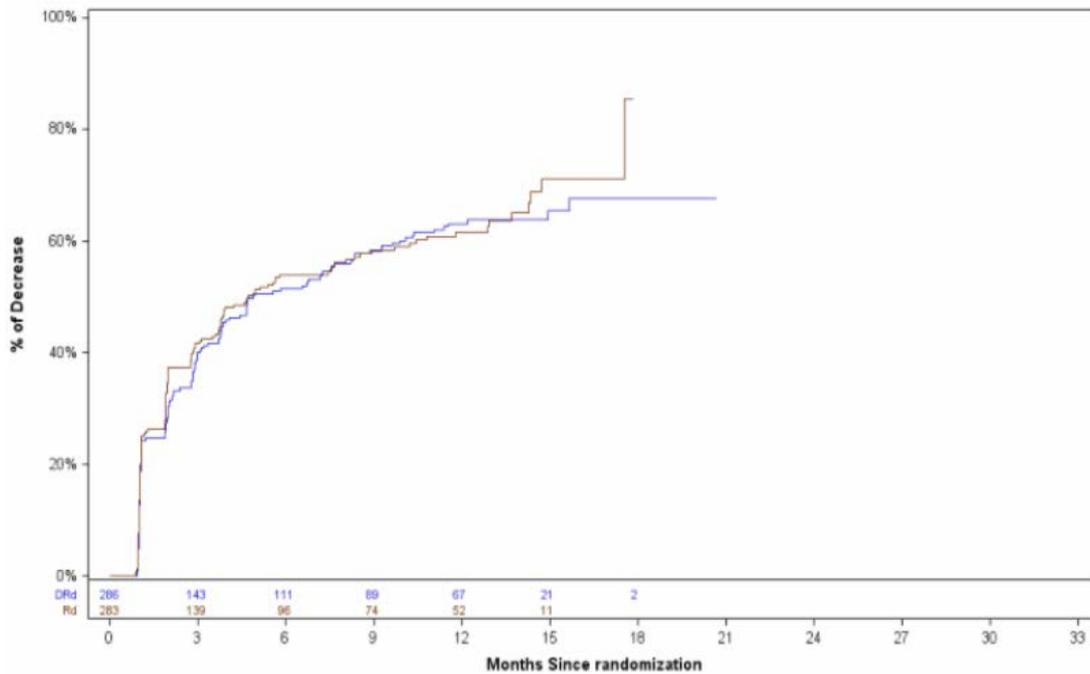


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum EQ-5D VAS, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

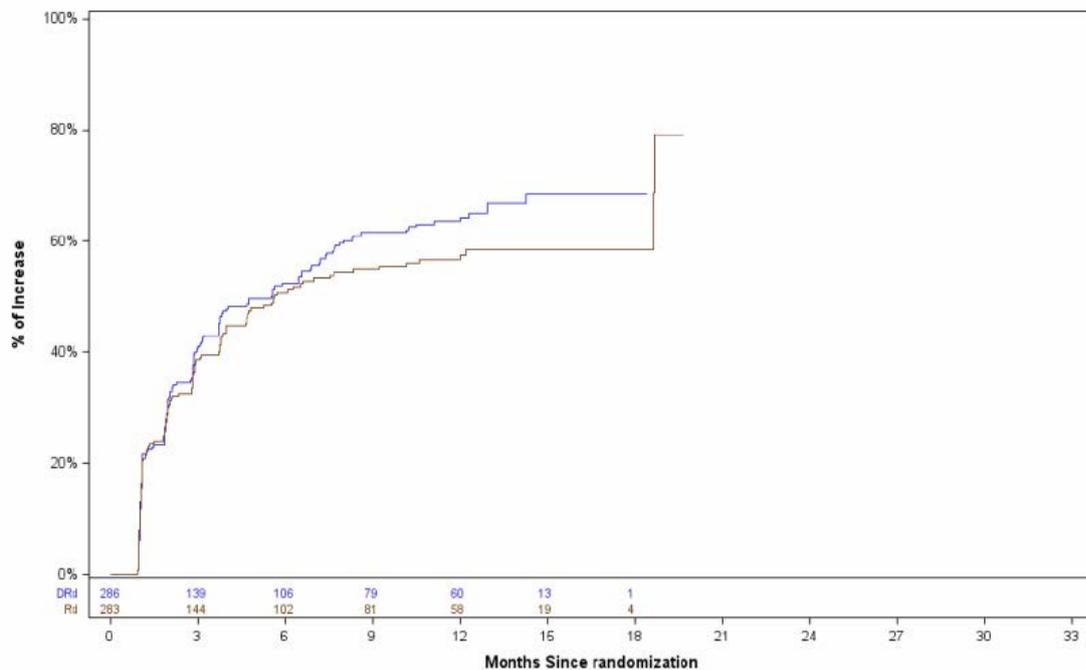


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 7 Punkte, zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

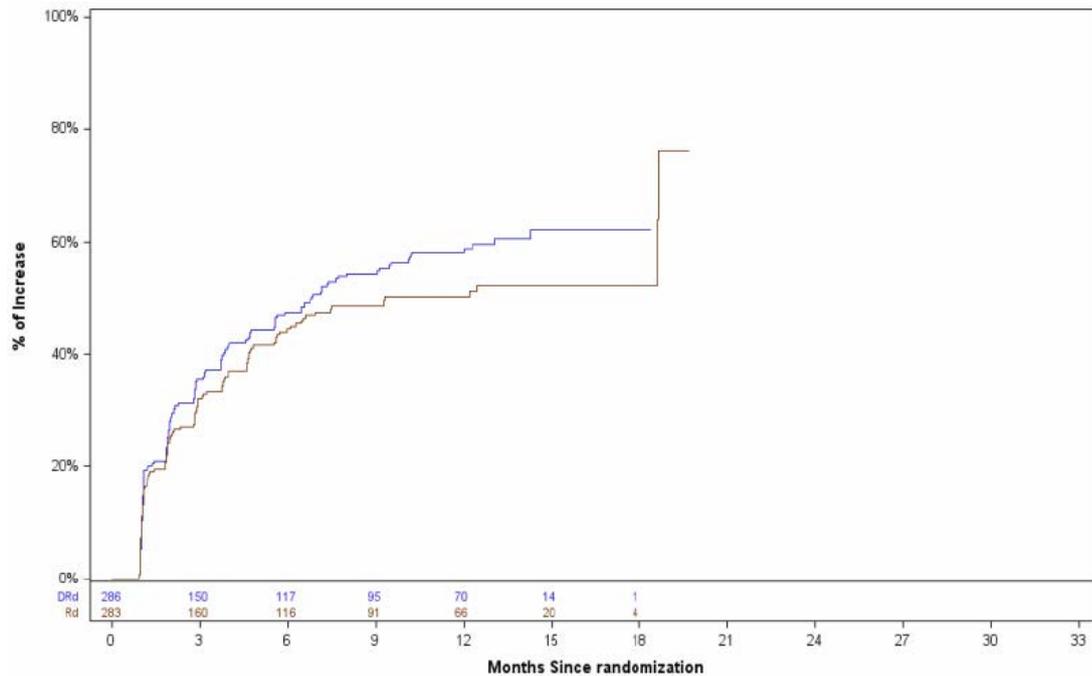


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

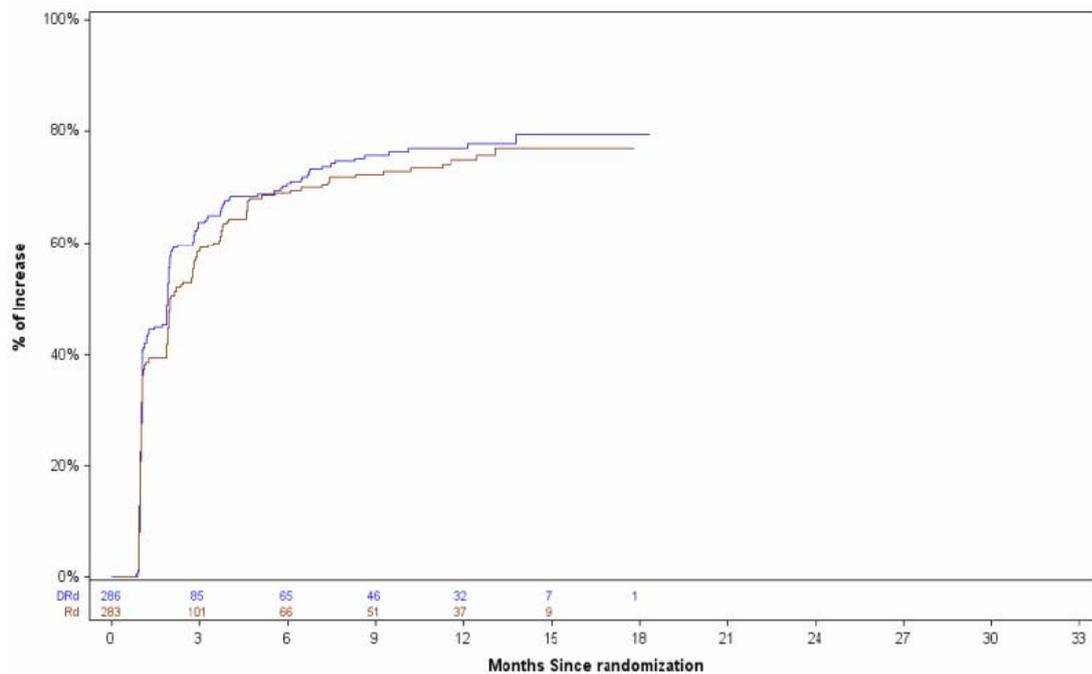


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Fatigue (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

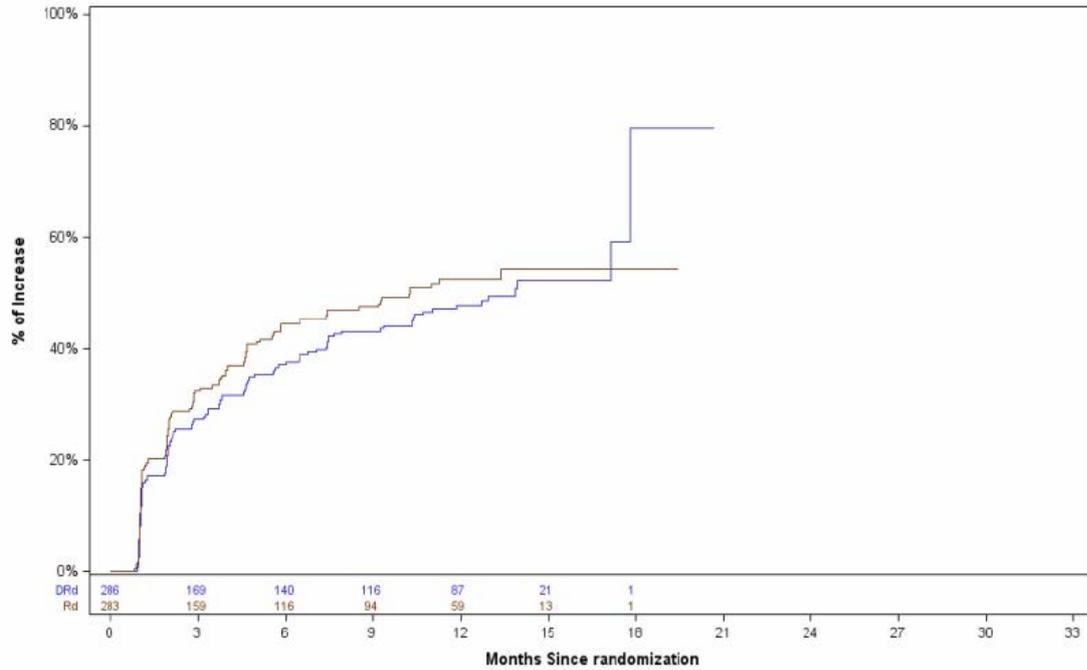


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Übelkeit und Erbrechen (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

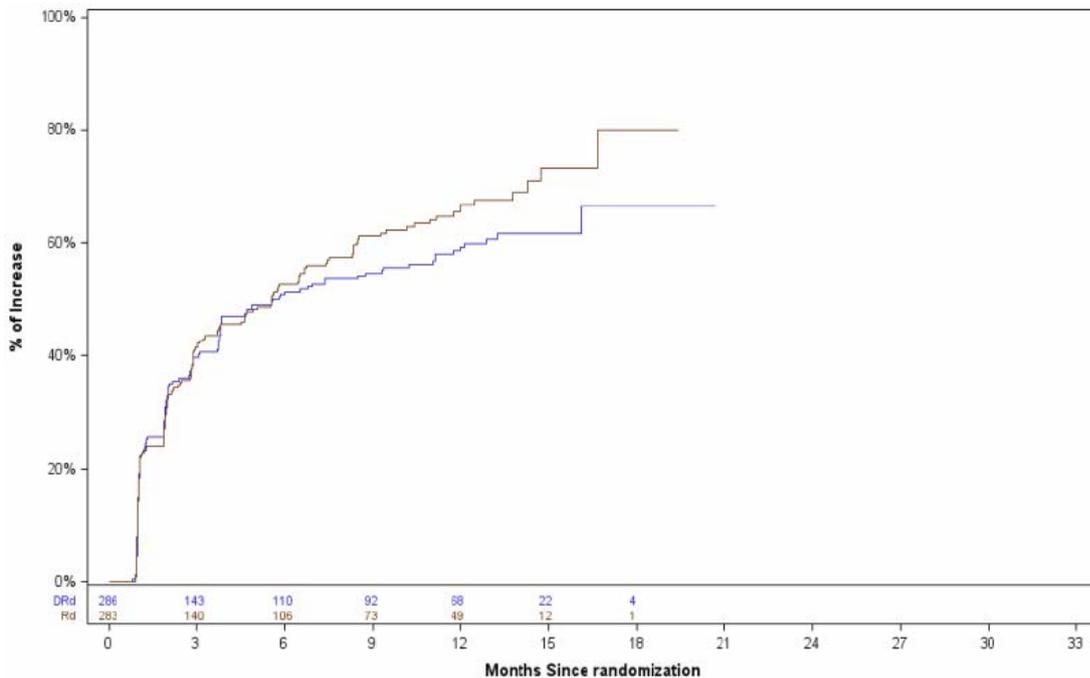


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Schmerzen (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

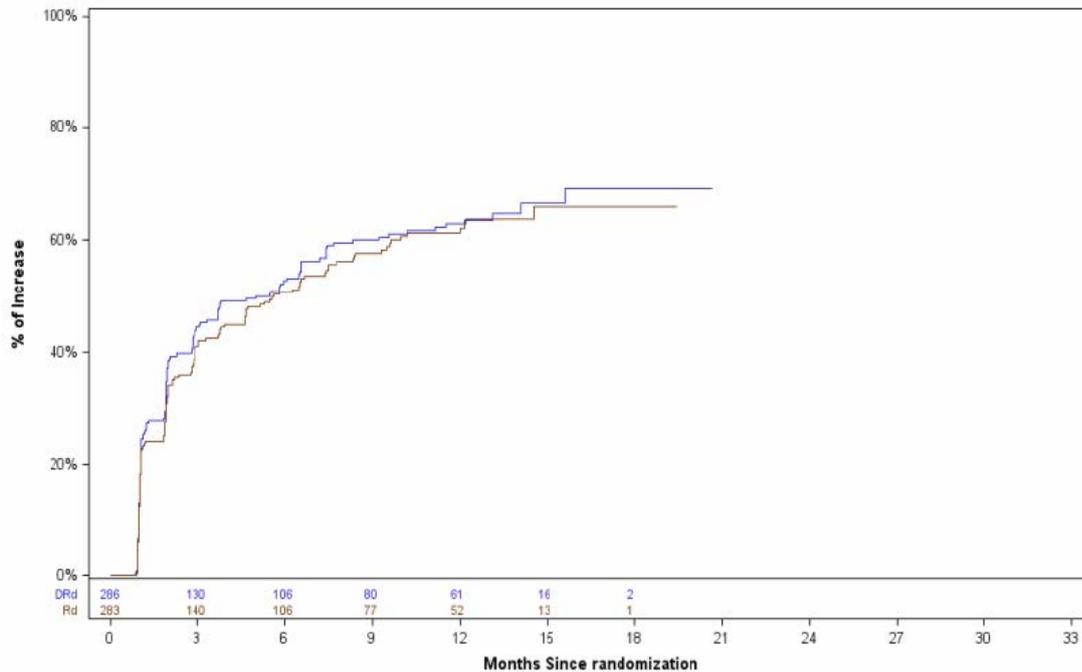


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Dyspnoe (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

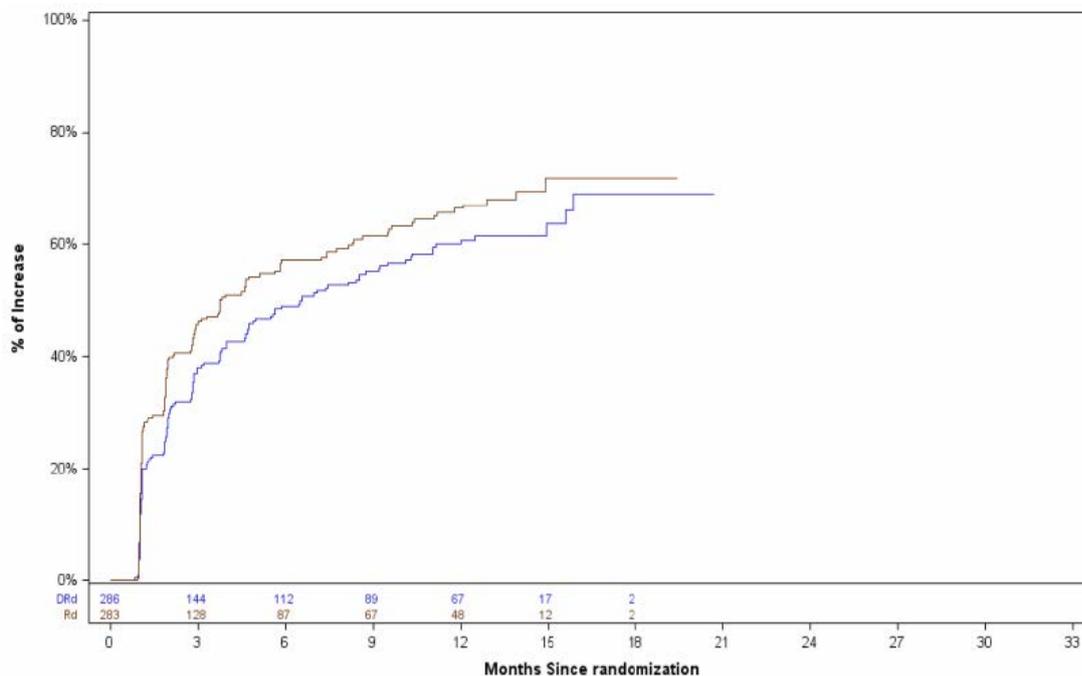


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

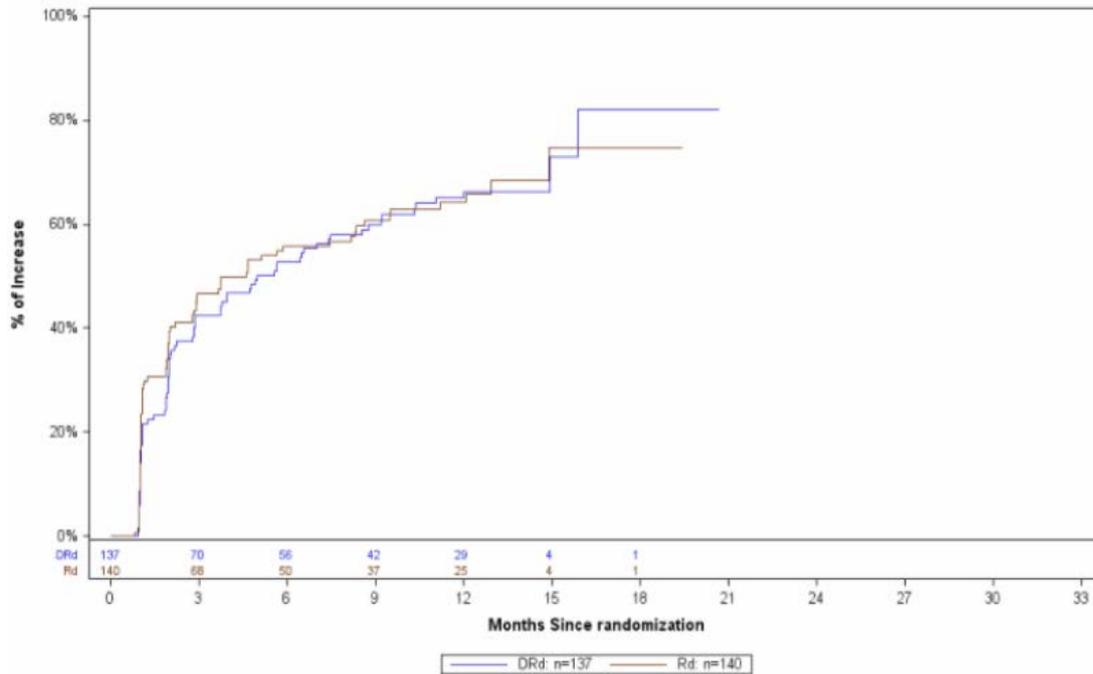


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit (ISS-Stadium I), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

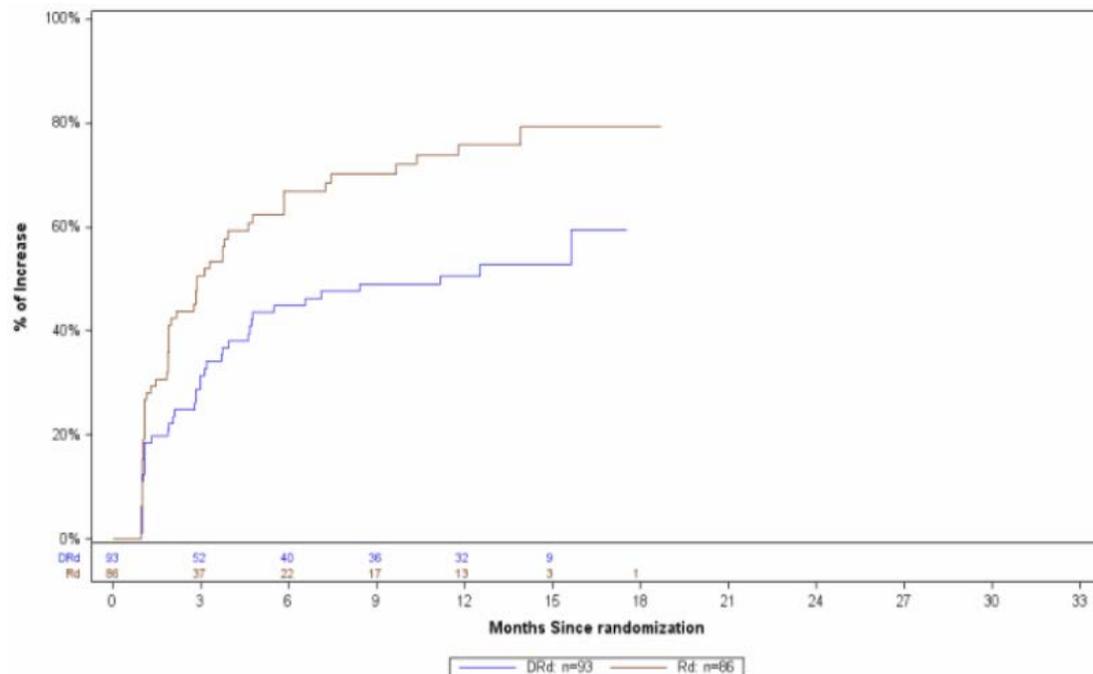


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit (ISS-Stadium II), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

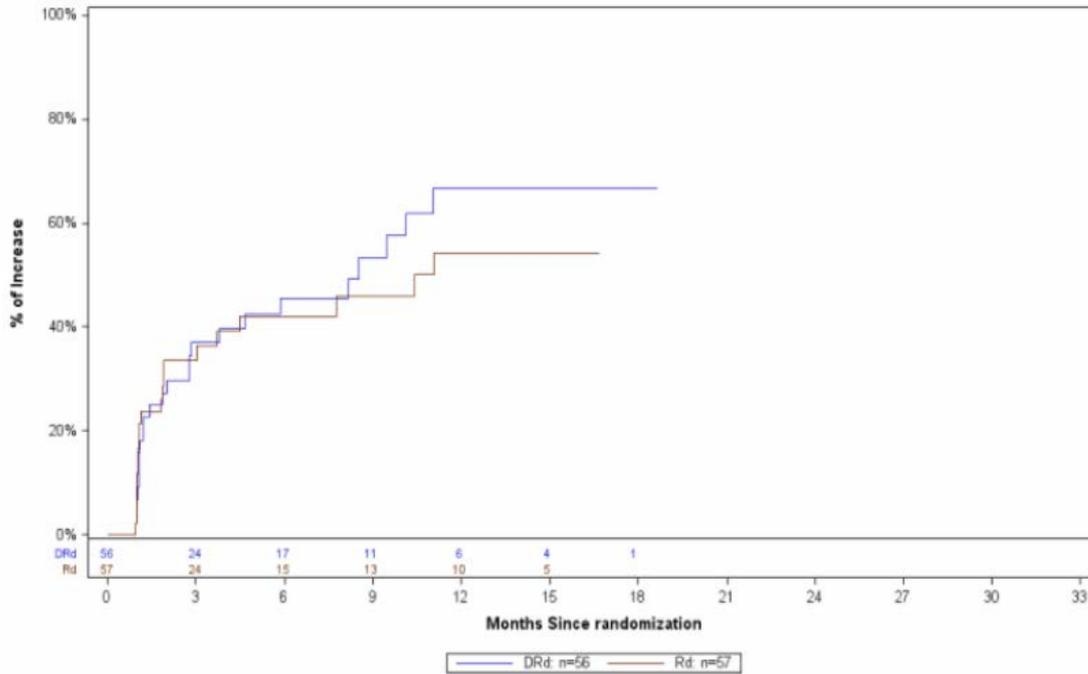


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit (ISS-Stadium III), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

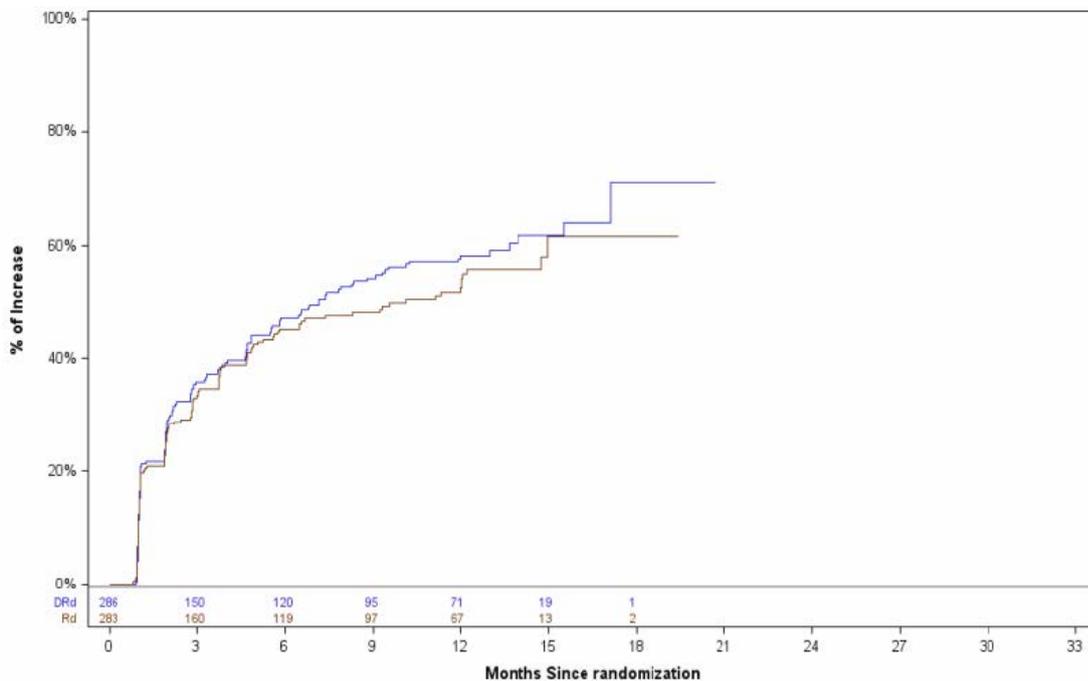


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Appetitlosigkeit (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

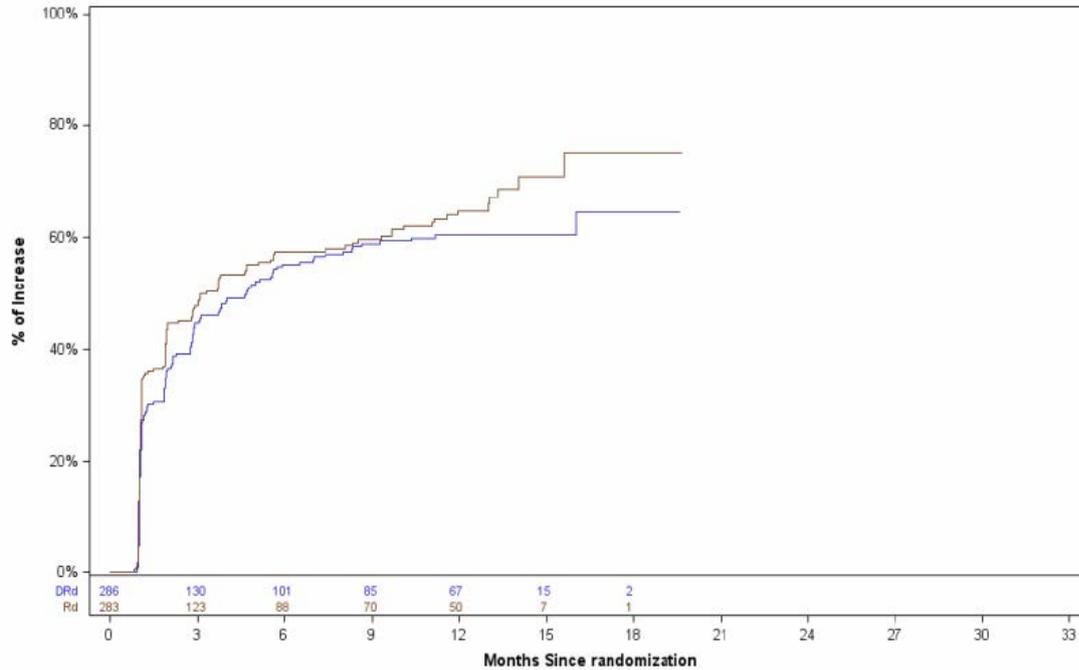


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Obstipation (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

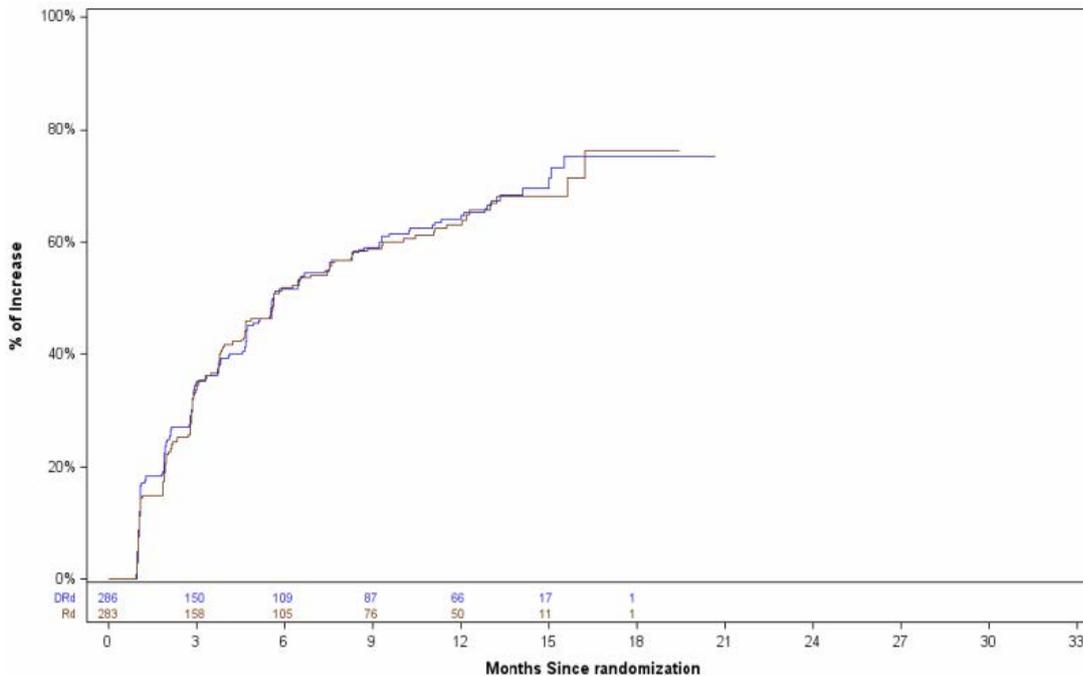


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Diarrhö (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

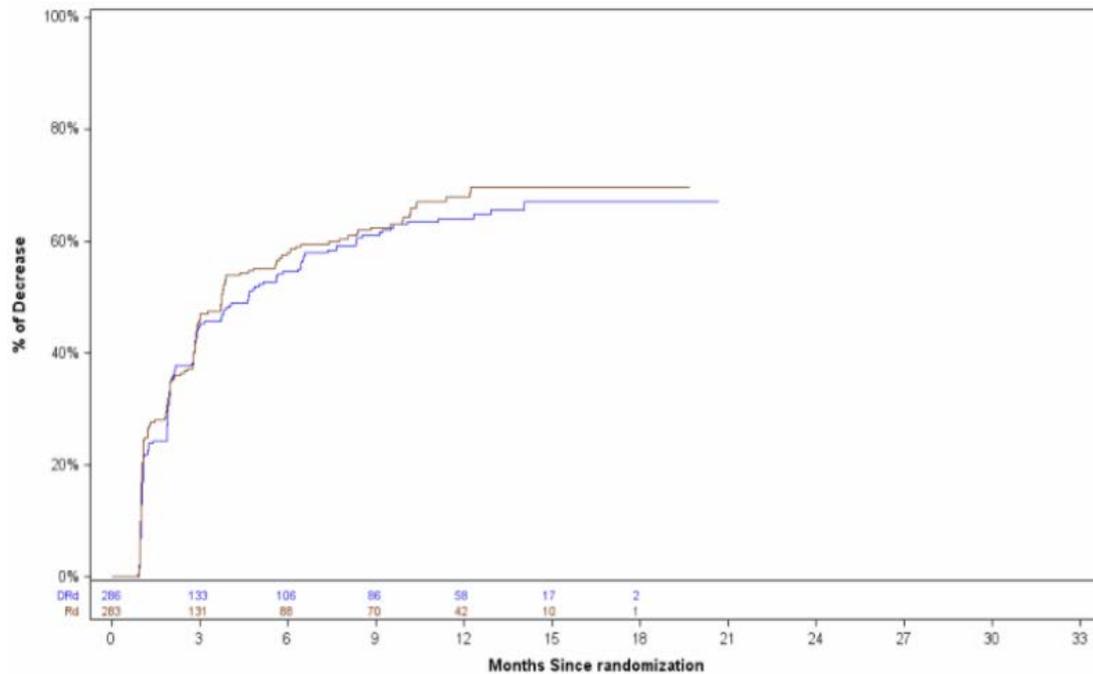


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Fatigue (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

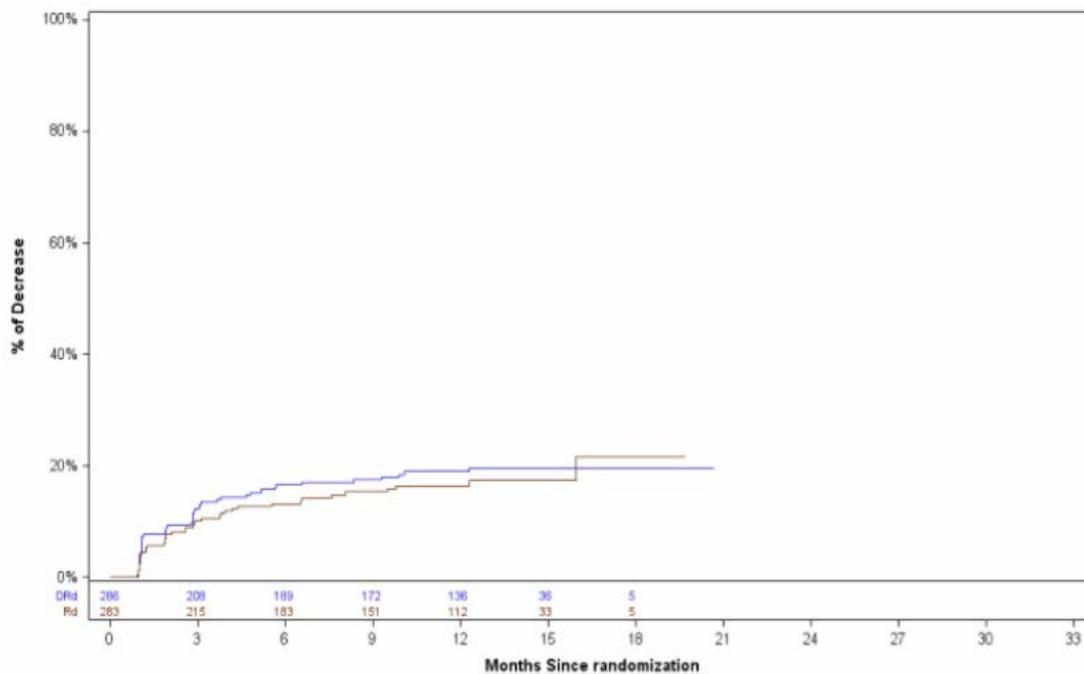


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Übelkeit und Erbrechen (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

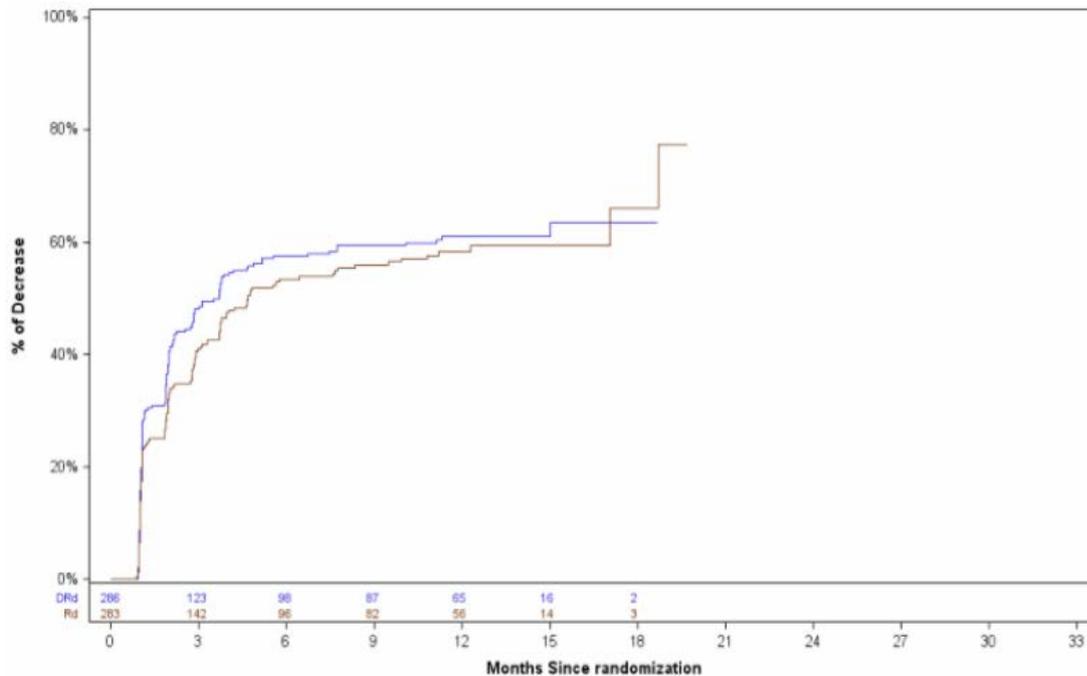


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Schmerz (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

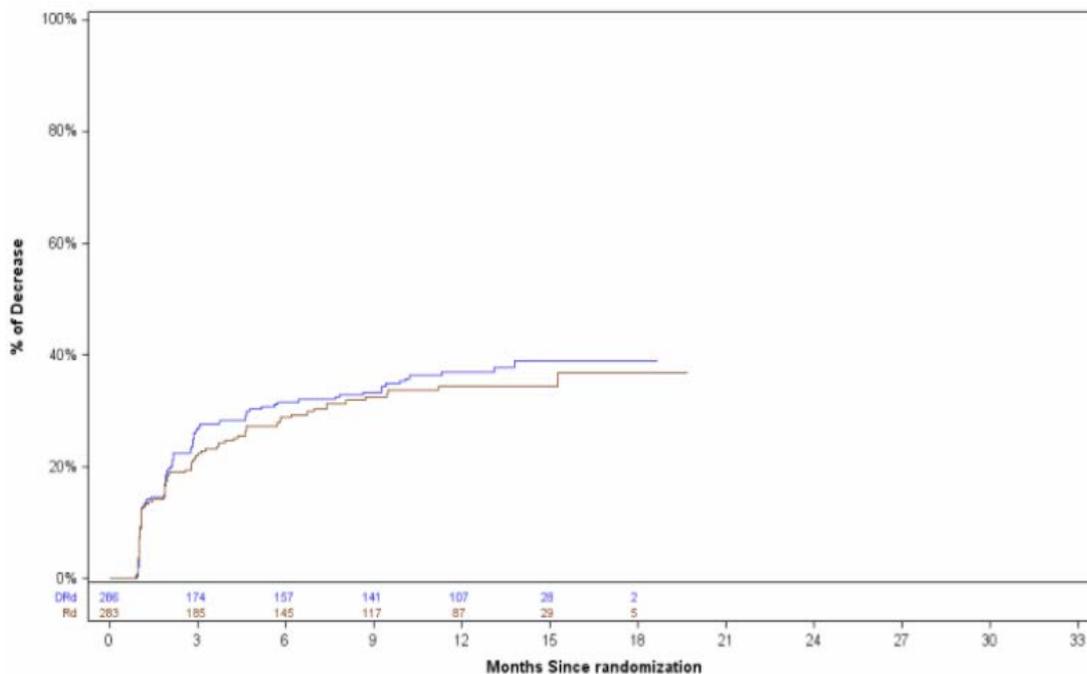


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Dyspnoe (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

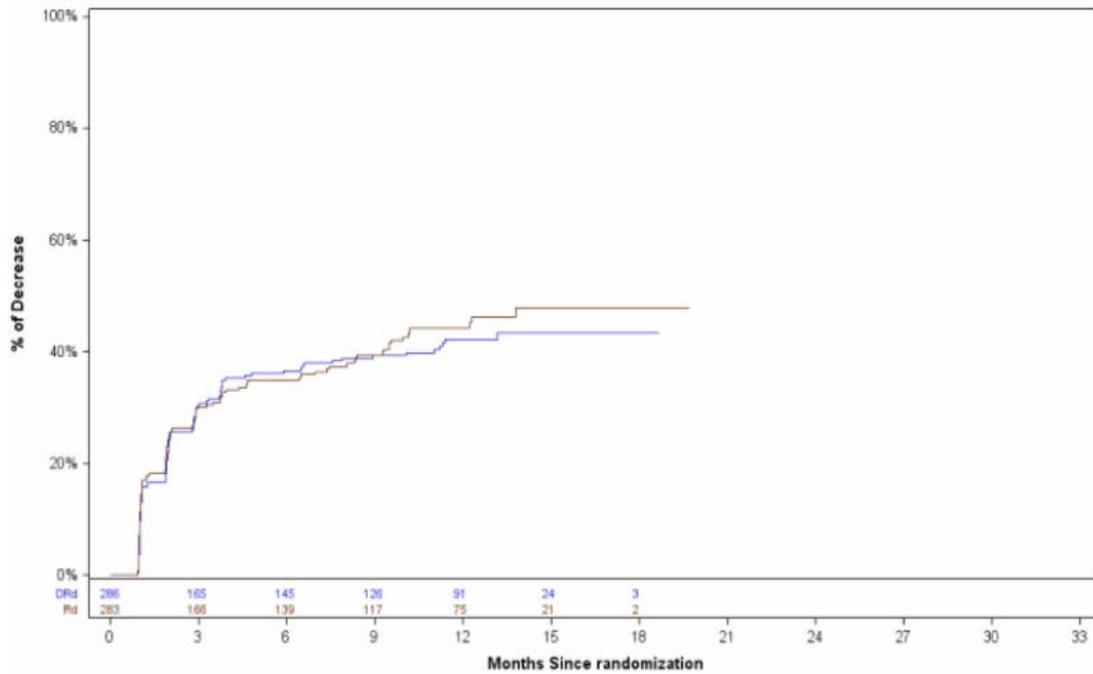


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

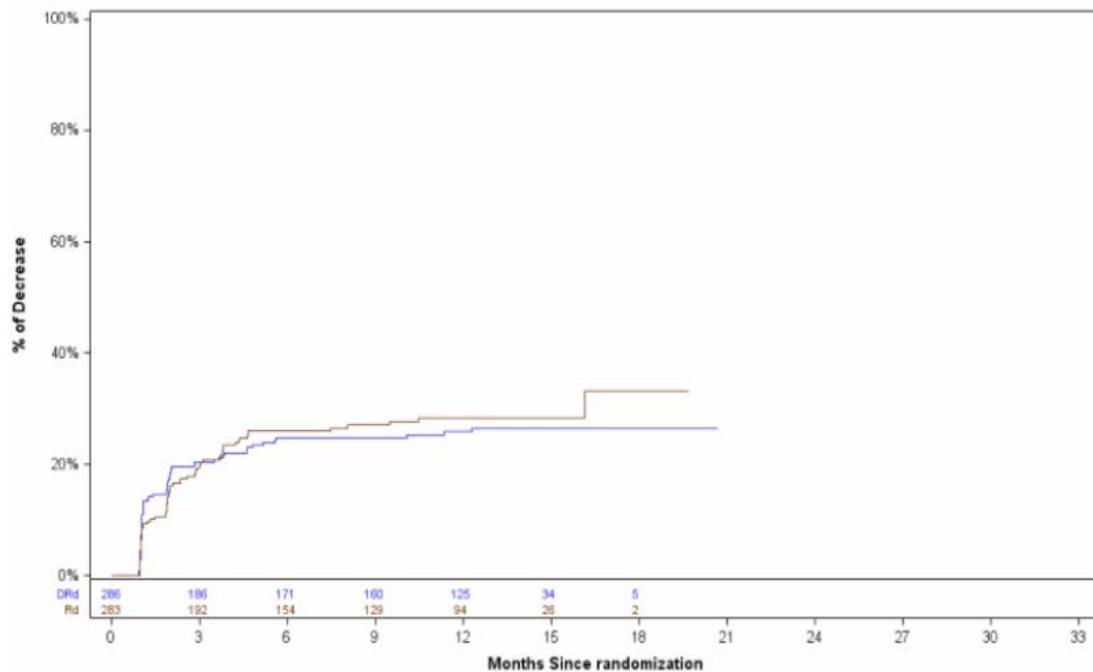


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Appetitlosigkeit (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

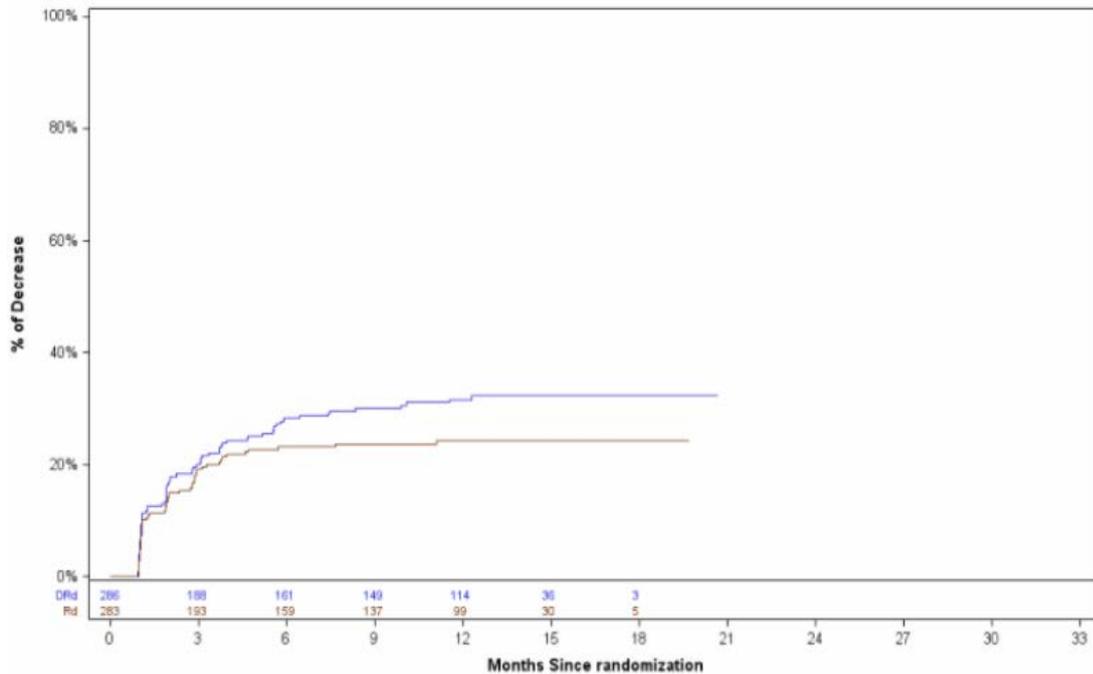


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Obstipation (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

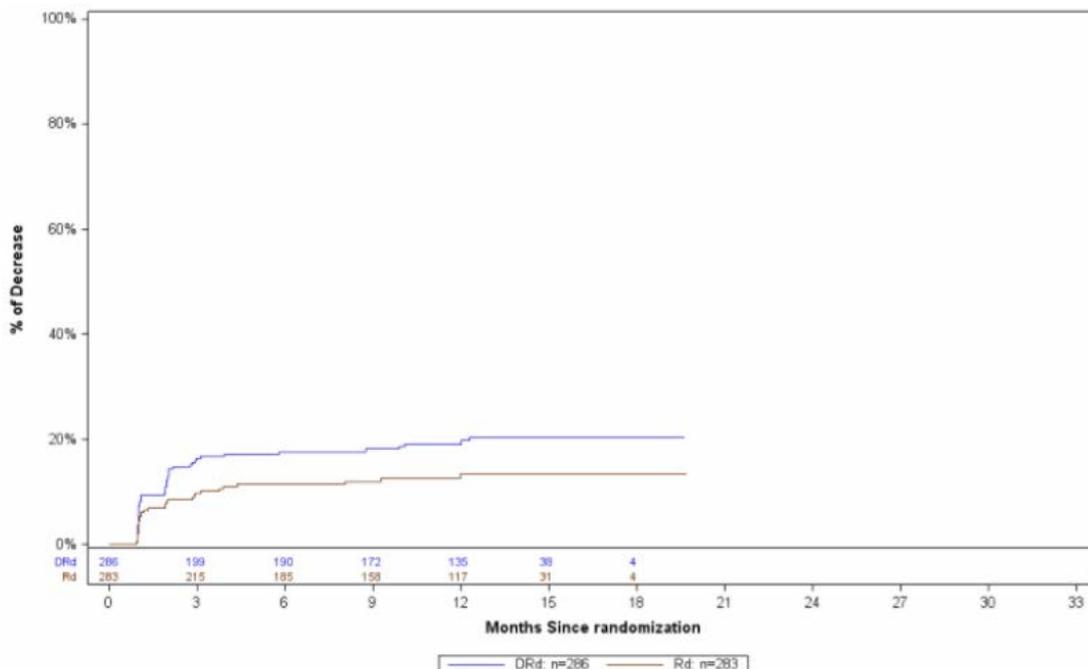


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Diarrhö (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

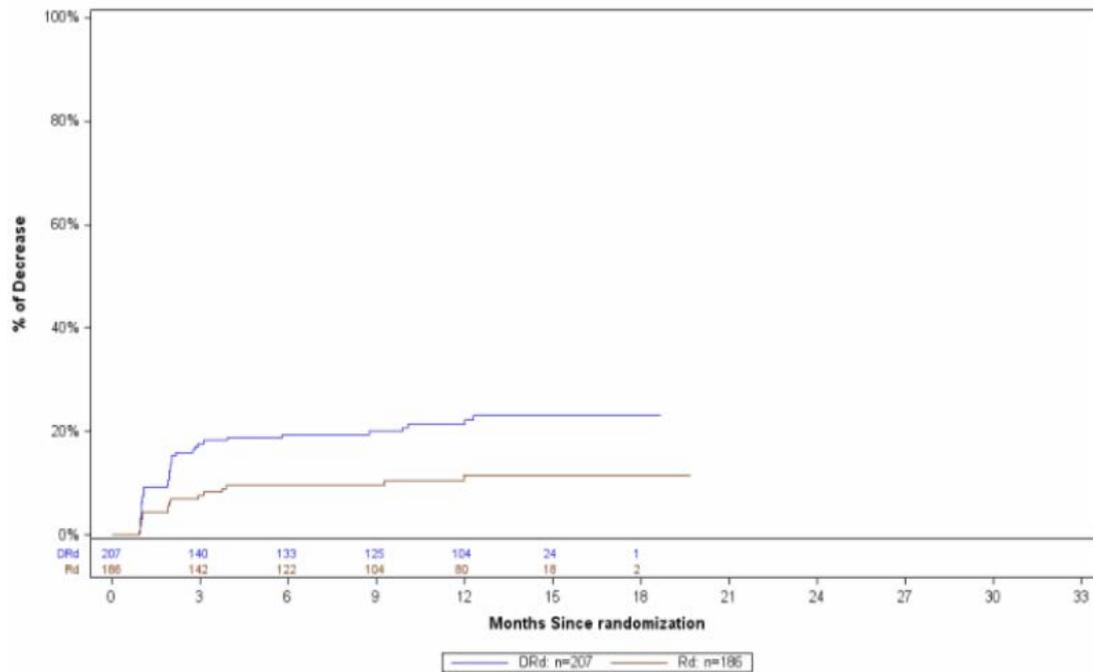


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Diarrhö (Herkunft: kaukasisch), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

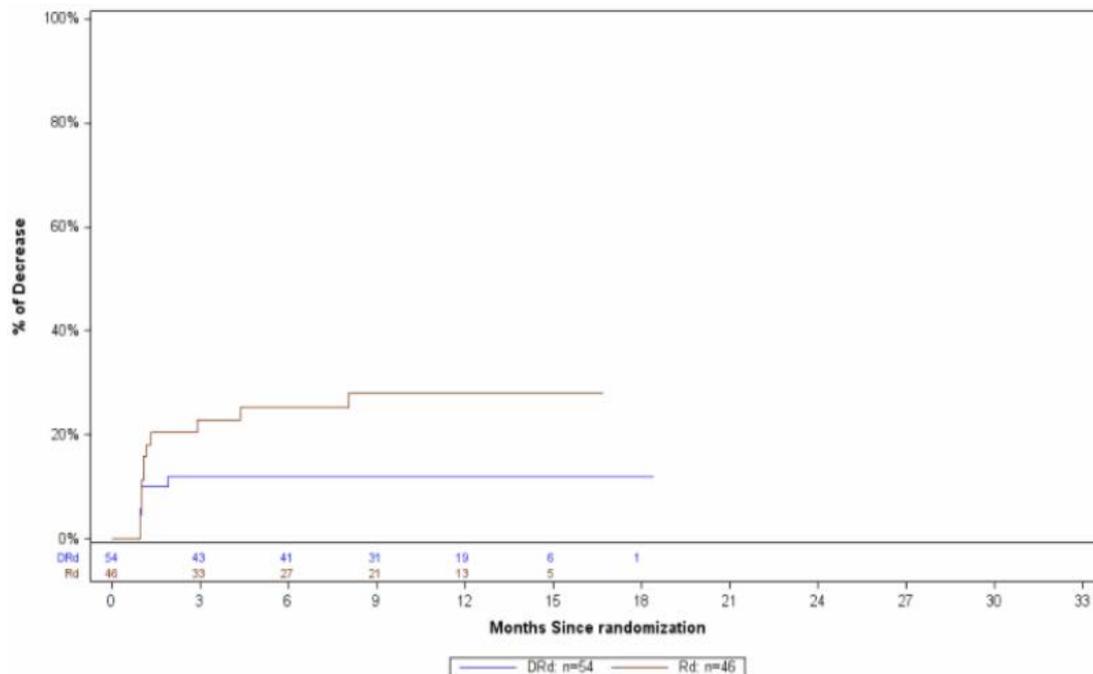


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Diarrhö (Herkunft: asiatisch), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

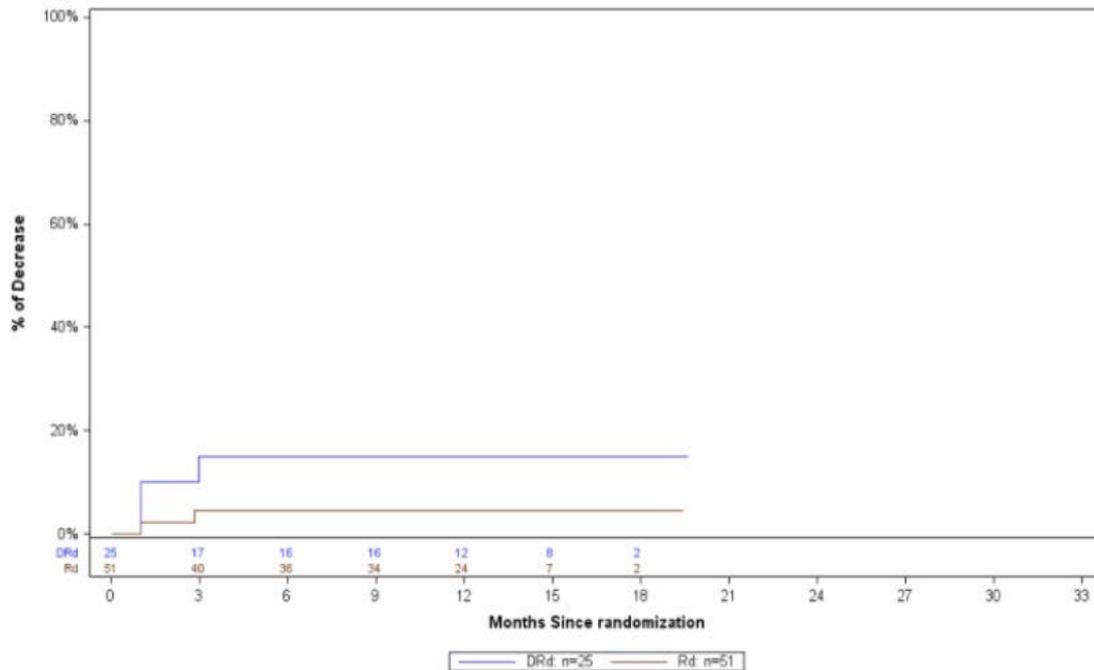


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Diarrhö (Herkunft: andere), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

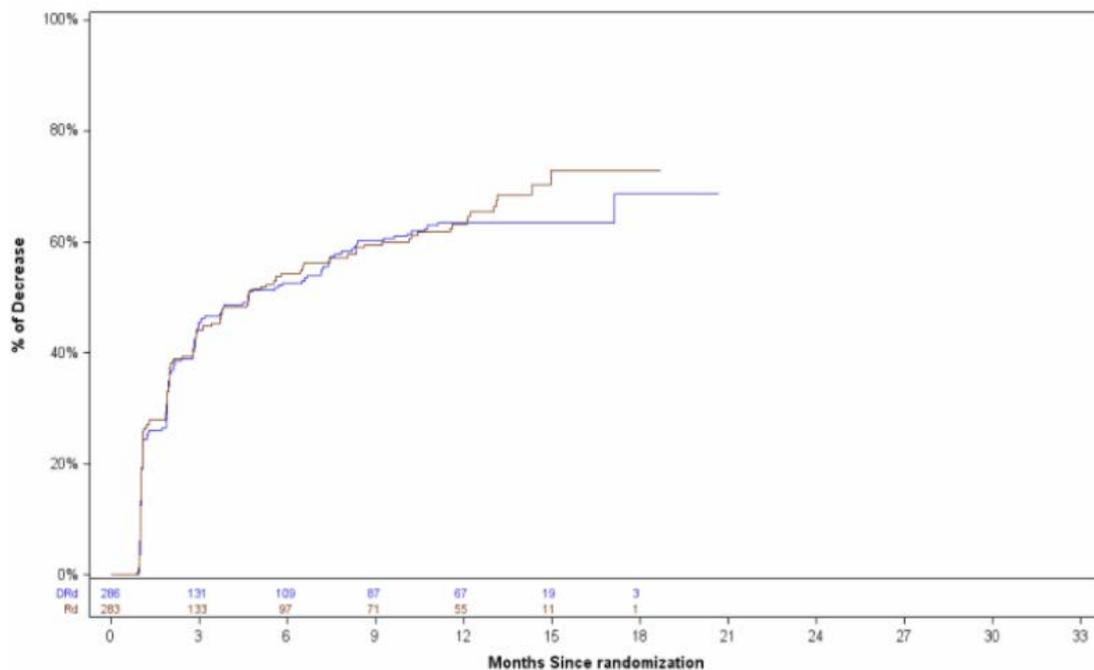


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Allgemeiner Gesundheitszustand (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

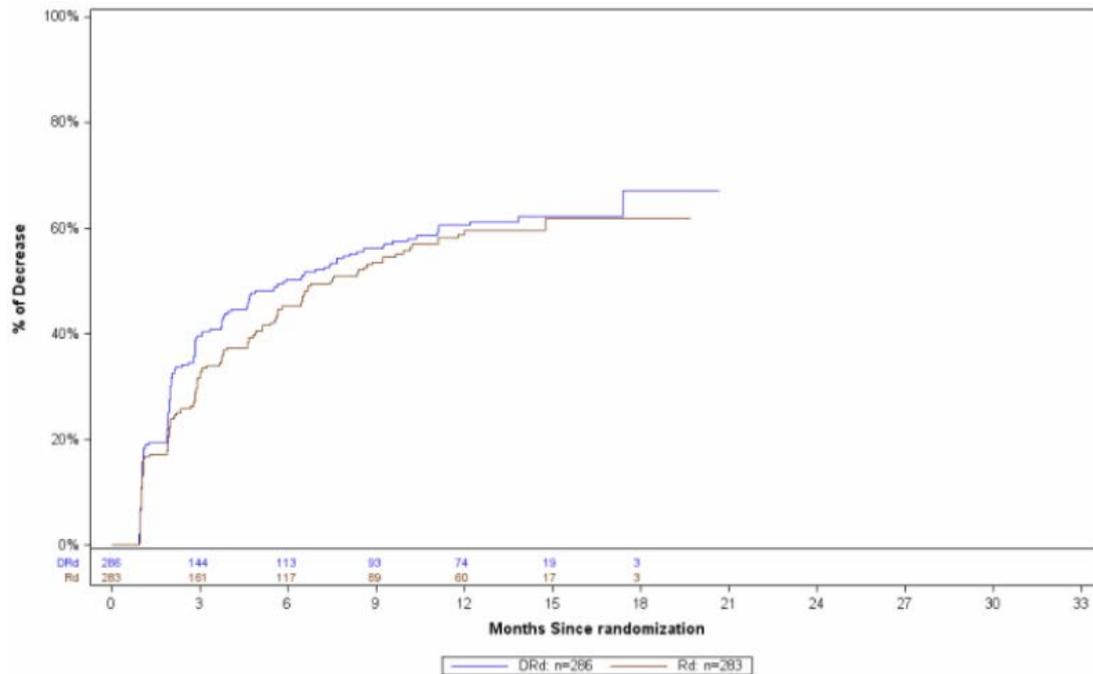


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, körperliche Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

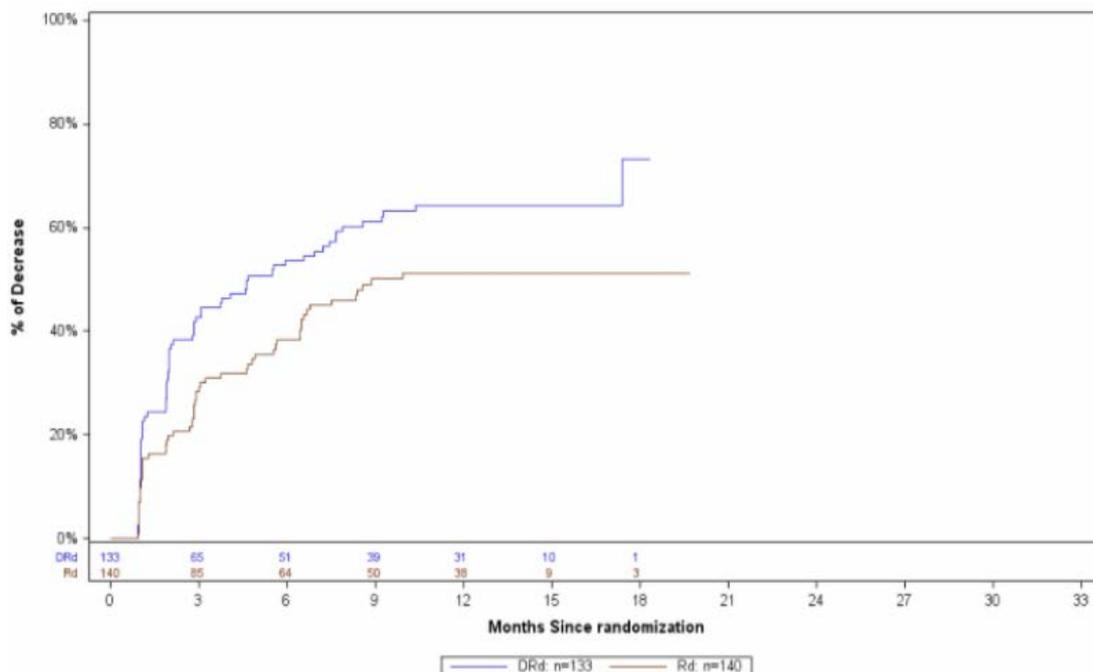


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, körperliche Funktion (Alter < 65 Jahre), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

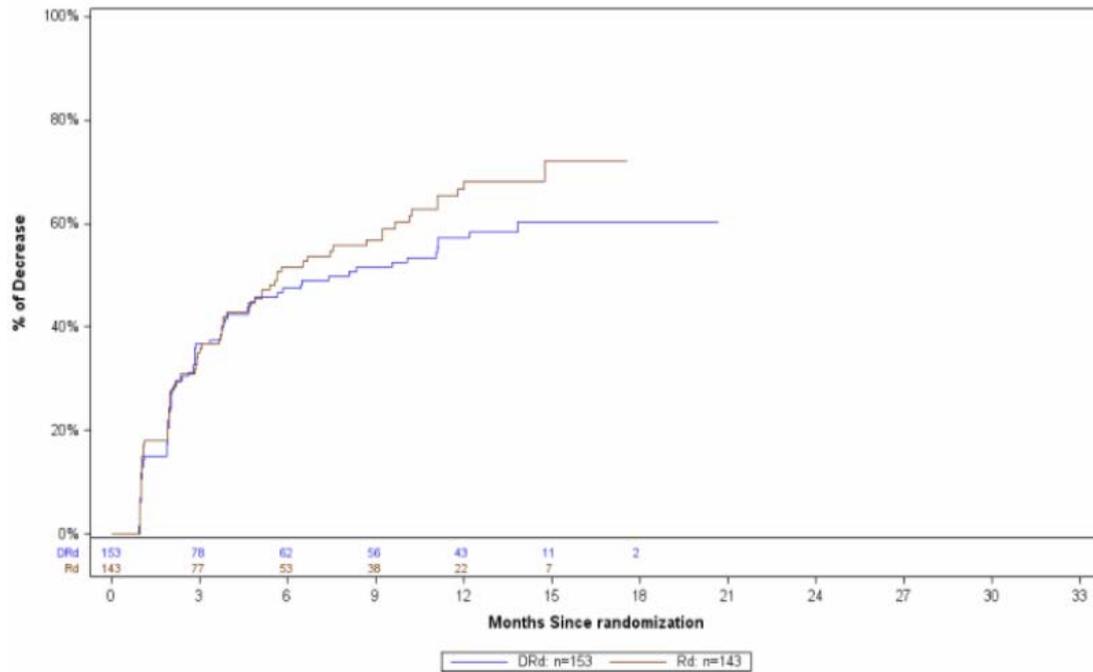


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Körperliche Funktion (Alter ≥ 65 Jahre), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

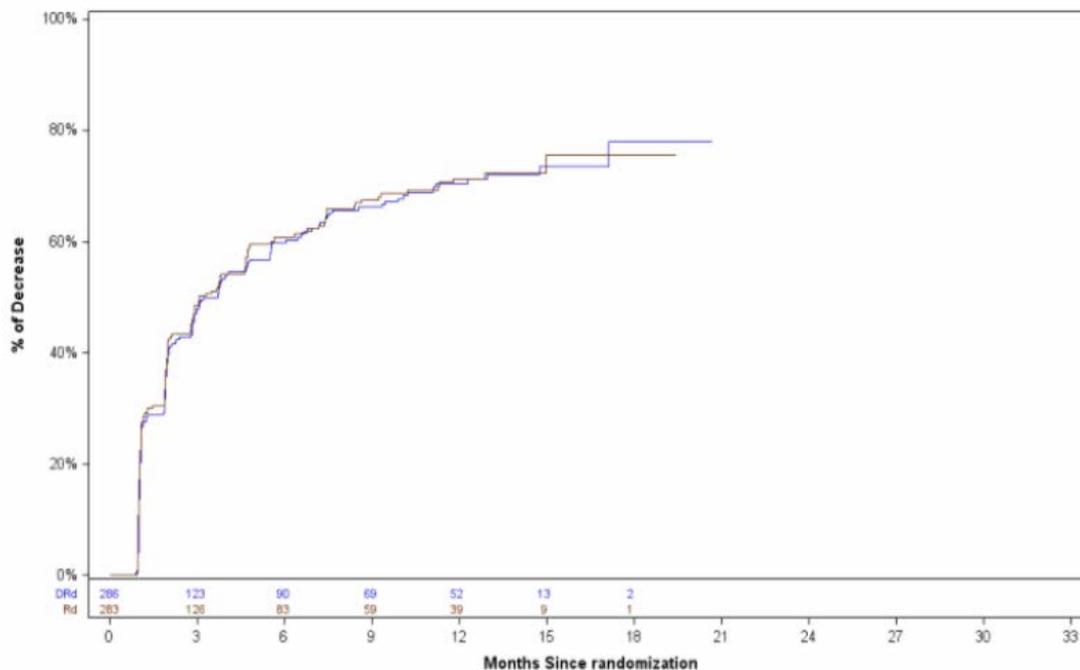


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Rollenfunktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

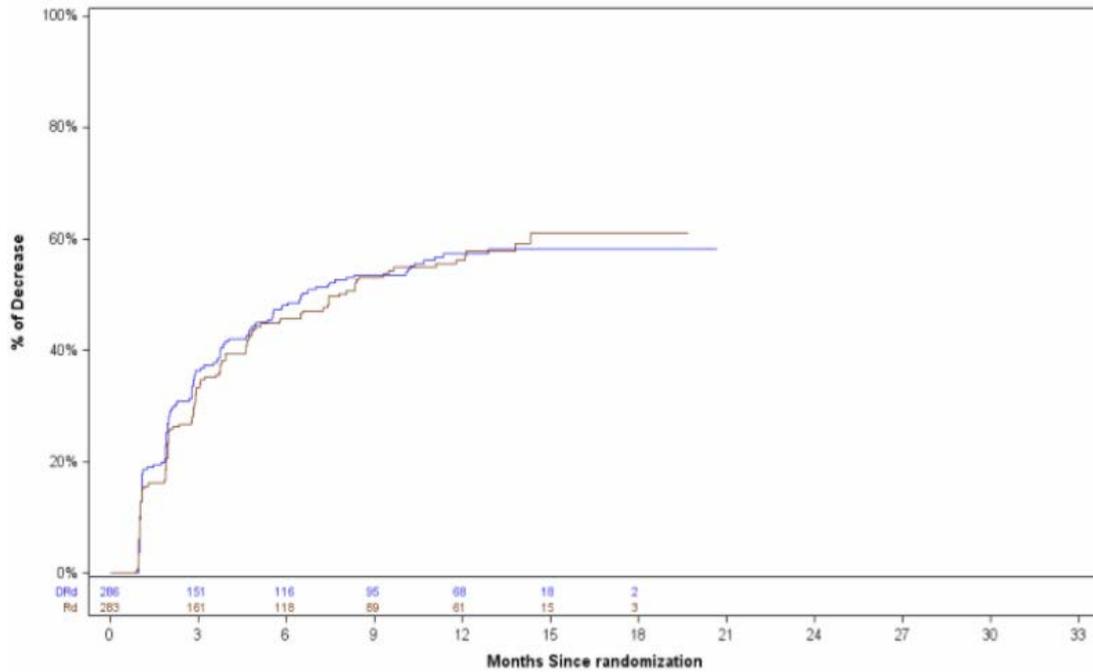


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Emotionale Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

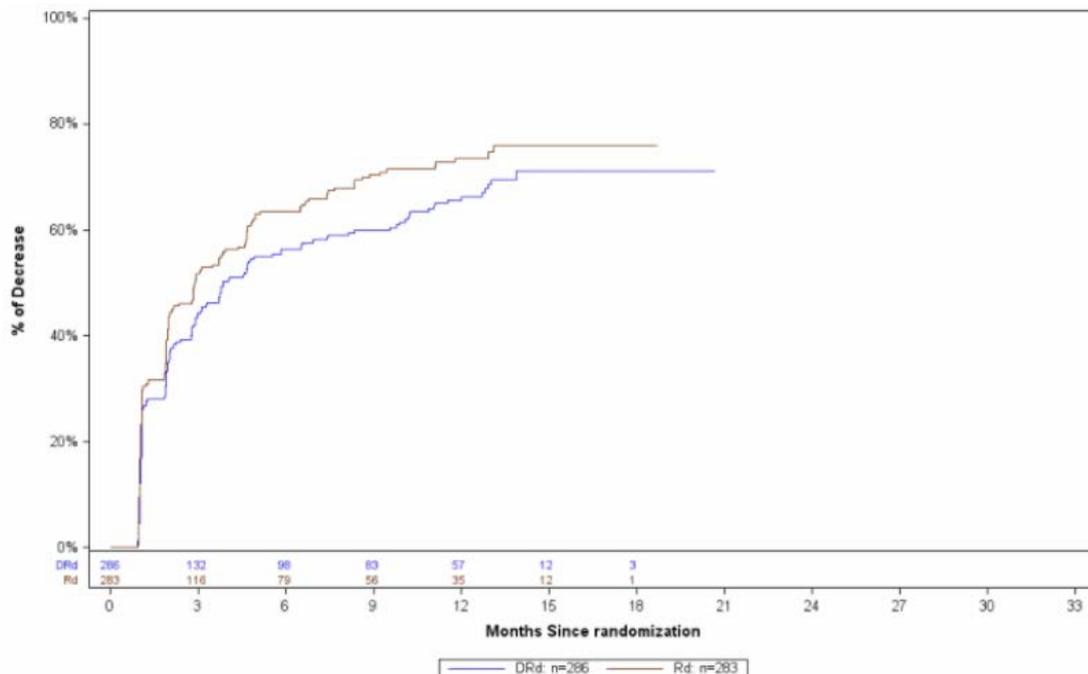


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Soziale Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

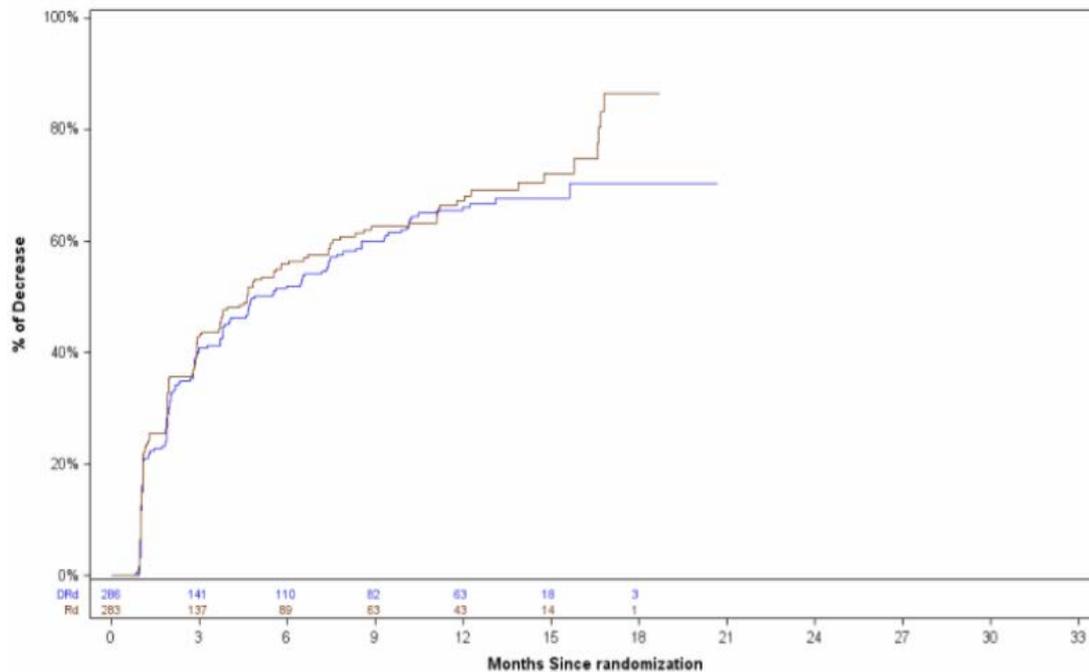


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Kognitive Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

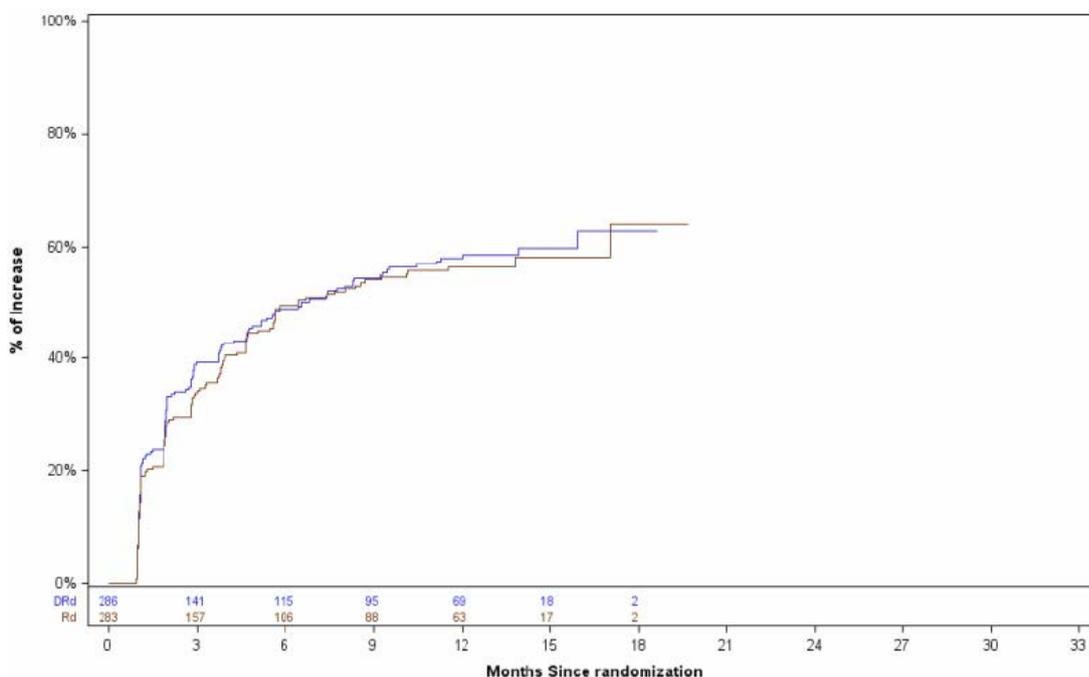


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Allgemeiner Gesundheitszustand (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

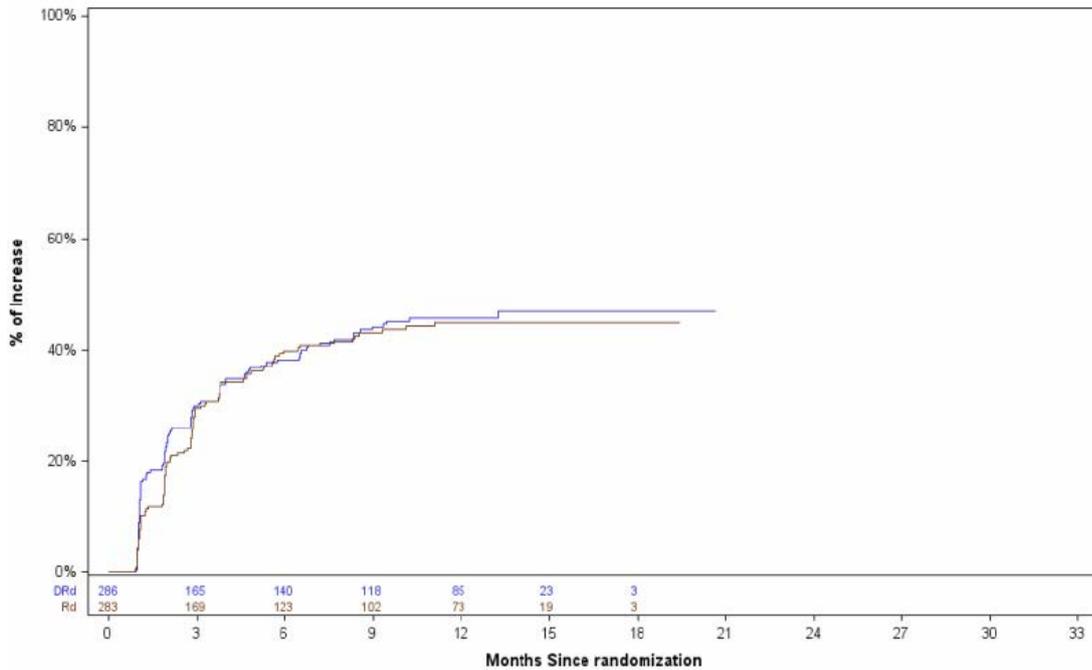


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Körperliche Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

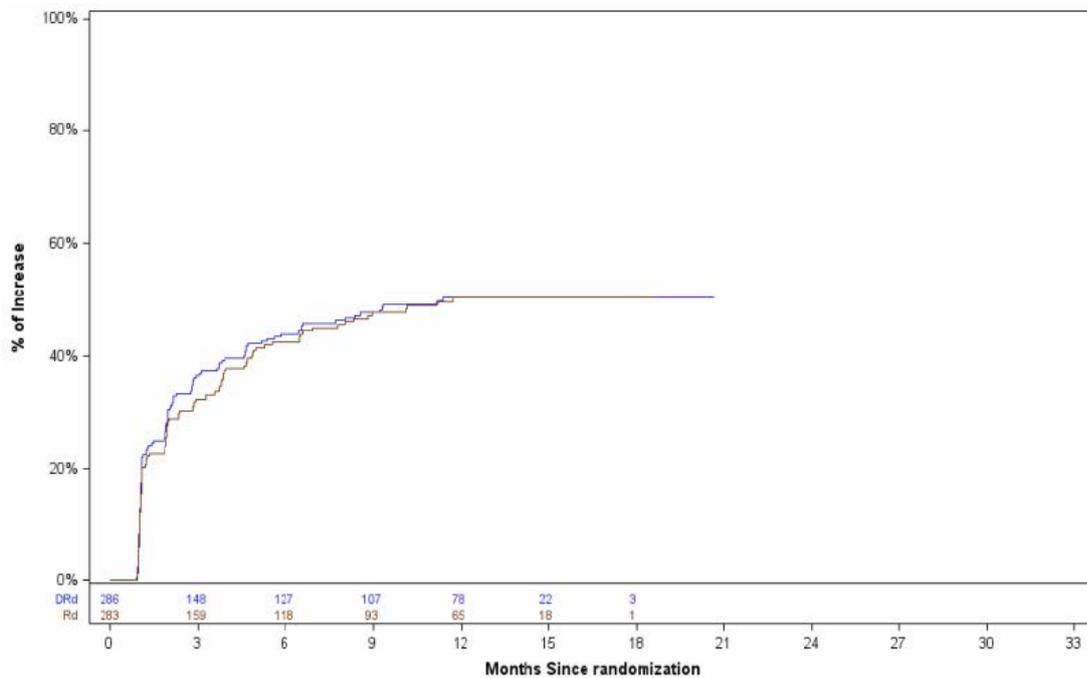


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Rollenfunktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

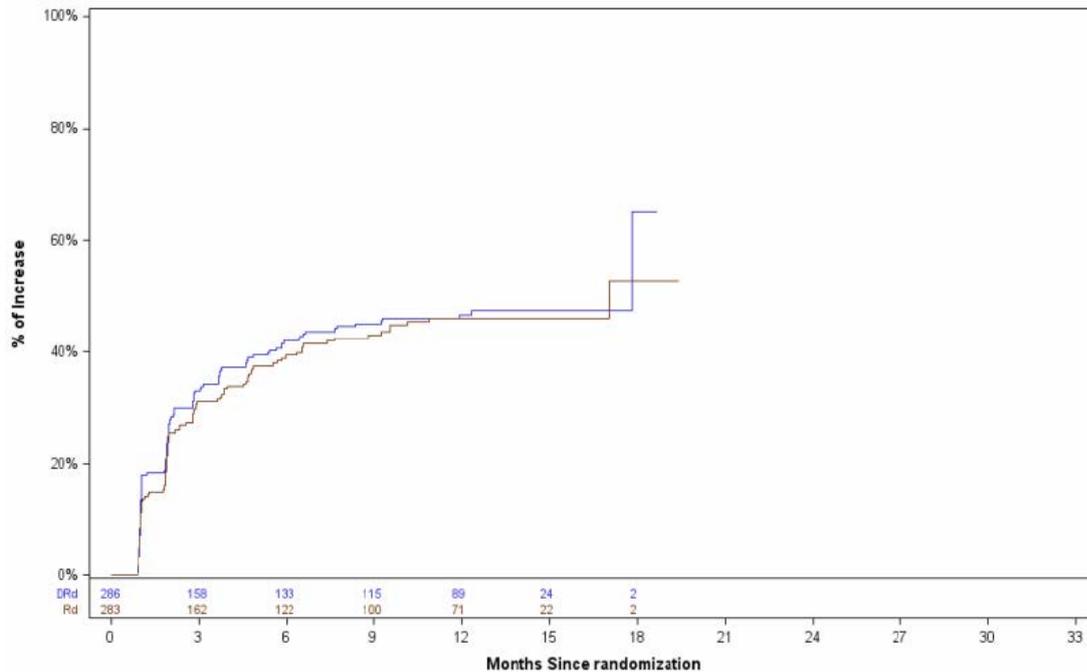


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Emotionale Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

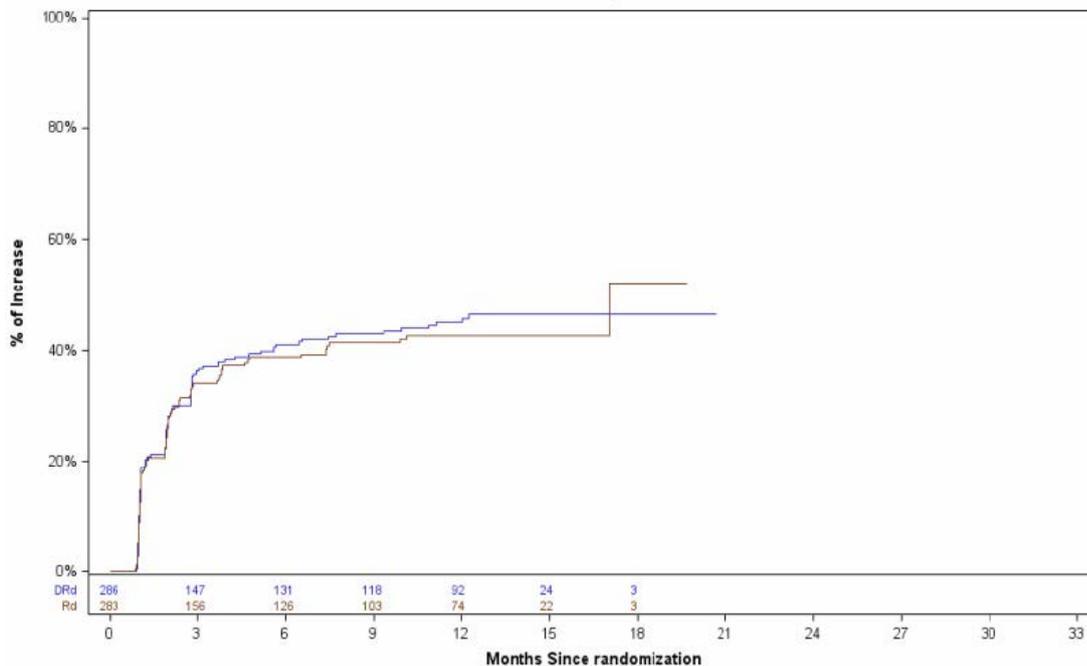


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Soziale Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

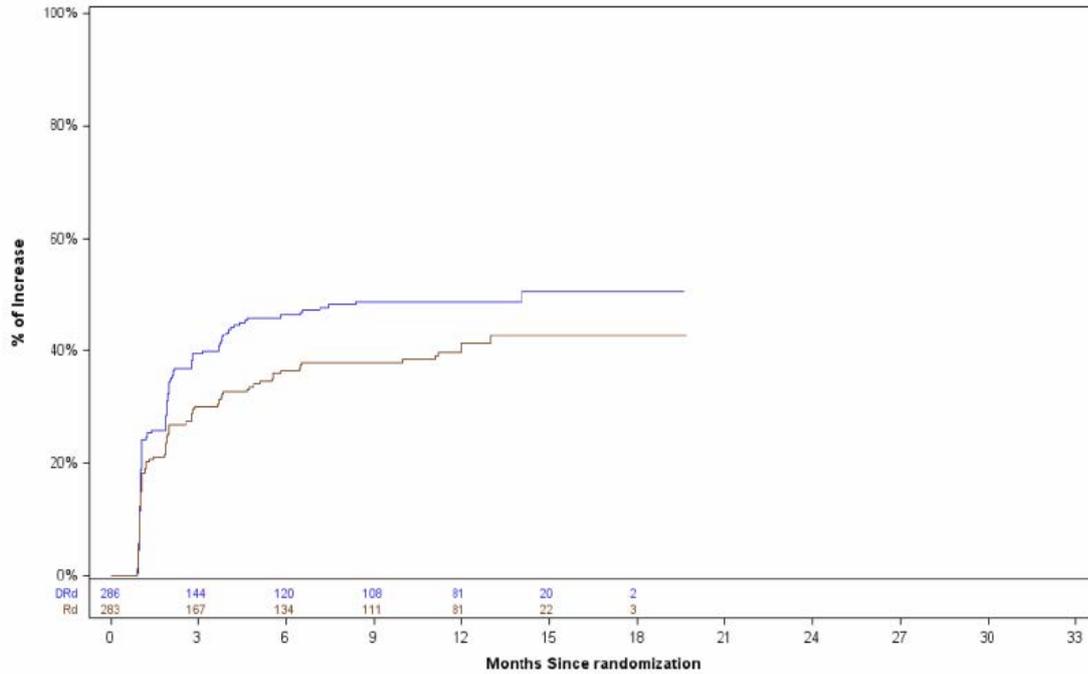


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30, Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Kognitive Funktion (Gesamtpopulation), zum 1. Datenschnitt (07.03.2016)

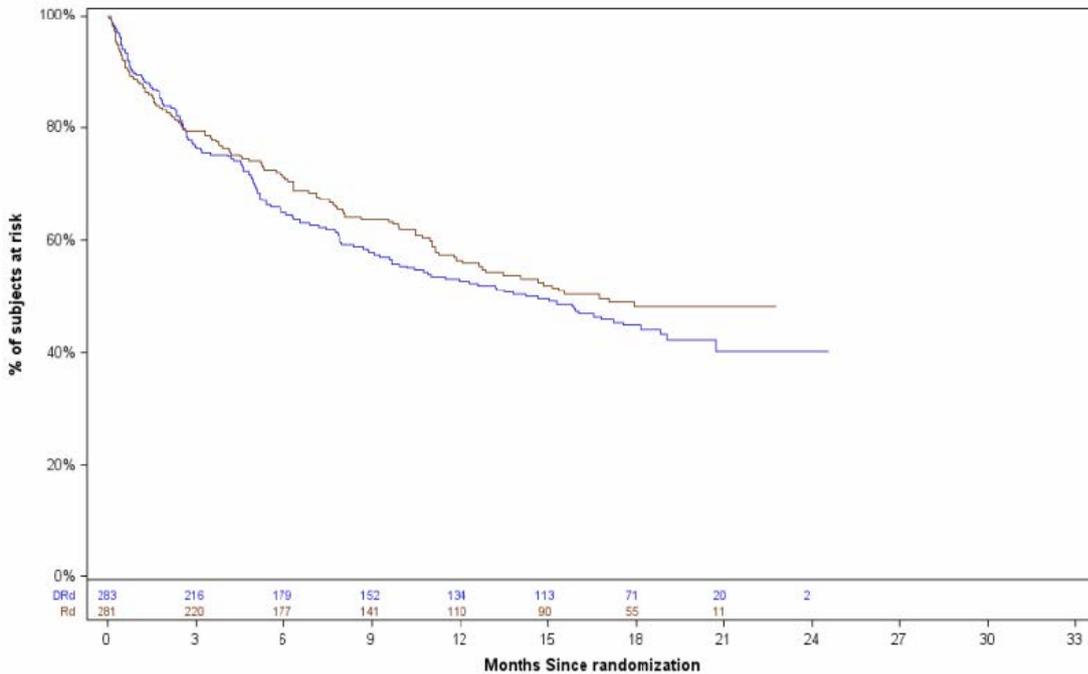


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zu schwerwiegenden UE in der Studie POLLUX (Gesamtpopulation), zum 2. Datenschnitt (30.06.2016)

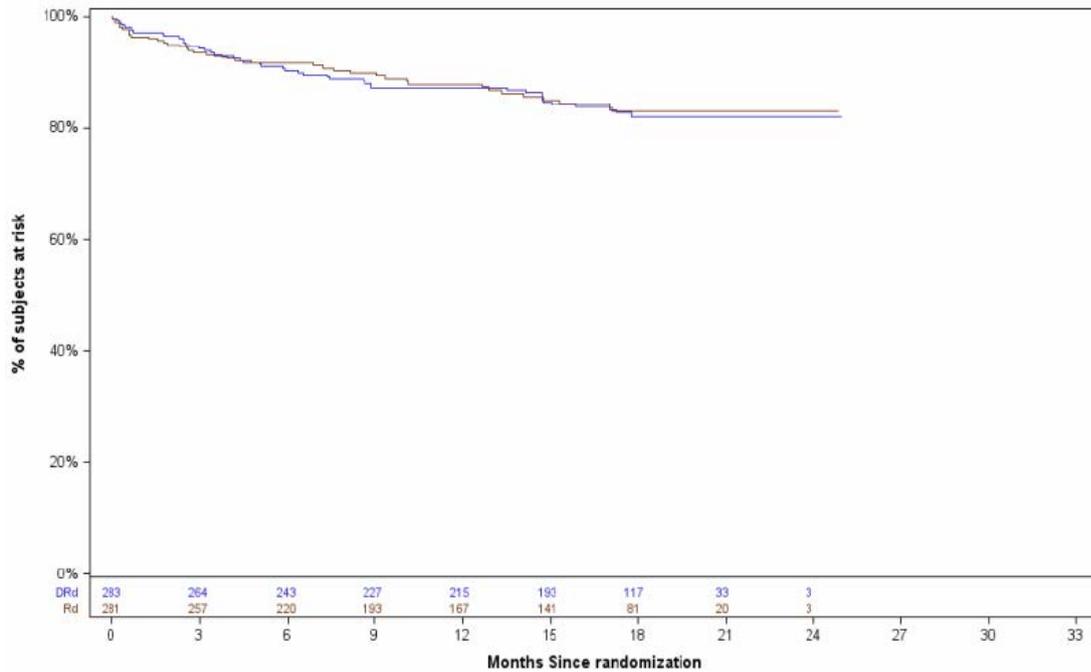


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UE in der Studie POLLUX (Gesamtpopulation), zum 2. Datenschnitt (30.06.2016)

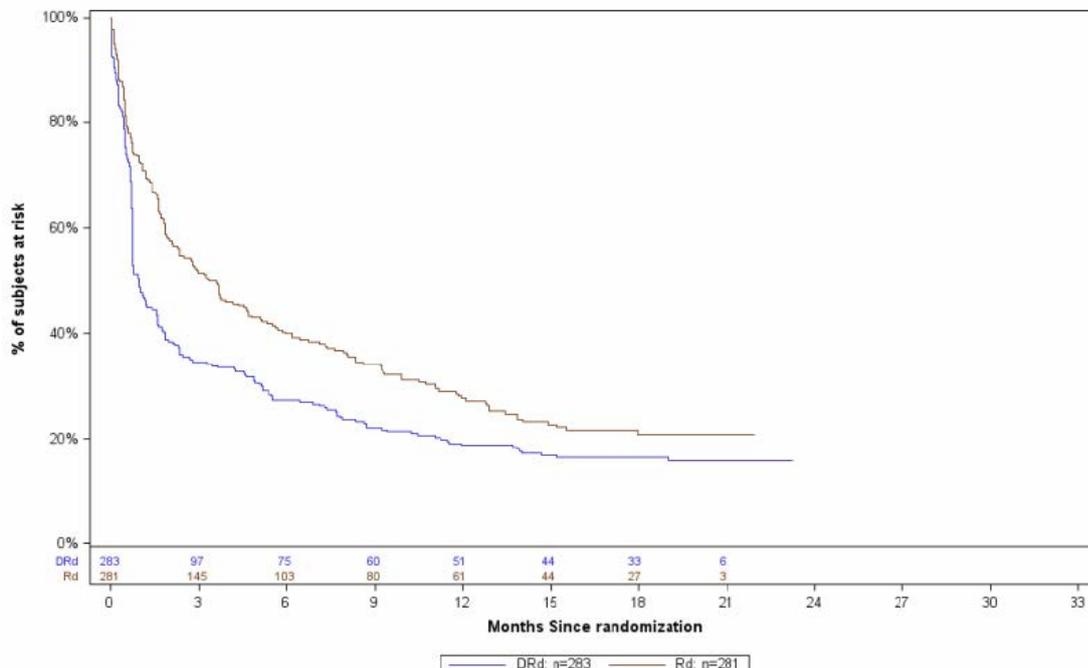


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UE CTCAE Grad 3-4 in der Studie POLLUX (Gesamtpopulation), zum 2. Datenschnitt (30.06.2016)

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1)

Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
POLLUX		
Gesamtrate UE (1. Datenschnitt 07.03.2016)	278 (98,2)	274 (97,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	238 (84,1)	204 (72,6)
Infektion der oberen Atemwege	90 (31,8)	58 (20,6)
Nasopharyngitis	68 (24,0)	43 (15,3)
Pneumonie	40 (14,1)	37 (13,2)
Bronchitis	38 (13,4)	34 (12,1)
Atemwegsinfektion	31 (11,0)	22 (7,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	200 (70,7)	184 (65,5)
Neutropenie	168 (59,4)	121 (43,1)
Anaemie	88 (31,1)	98 (34,9)
Thrombozytopenie	76 (26,9)	77 (27,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	216 (76,3)	164 (58,4)
Diarrhoe	121 (42,8)	69 (24,6)
Obstipation	83 (29,3)	71 (25,3)
Uebelkeit	68 (24,0)	40 (14,2)
Erbrechen	47 (16,6)	15 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	197 (69,6)	156 (55,5)
Ermuedung	100 (35,3)	78 (27,8)
Fieber	57 (20,1)	31 (11,0)
Asthenie	45 (15,9)	36 (12,8)
Oedem peripher	43 (15,2)	37 (13,2)
Skellettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	162 (57,2)	154 (54,8)
Muskelspasmen	73 (25,8)	52 (18,5)
Rueckenschmerzen	50 (17,7)	48 (17,1)
Schmerz in einer Extremitaet	21 (7,4)	30 (10,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
POLLUX		
Gesamtrate UE (1. Datenschnitt 07.03.2016)	278 (98,2)	274 (97,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	170 (60,1)	114 (40,6)
Husten	82 (29,0)	35 (12,5)
Dyspnoe	52 (18,4)	32 (11,4)
Erkrankungen des Nervensystems	140 (49,5)	124 (44,1)
Kopfschmerz	37 (13,1)	19 (6,8)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	116 (41,0)	95 (33,8)
Appetit vermindert	32 (11,3)	29 (10,3)
Hypokaliaemie	30 (10,6)	22 (7,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	113 (39,9)	83 (29,5)
Ausschlag	35 (12,4)	29 (10,3)
Pruritus	28 (9,9)	29 (10,3)
Psychiatrische Erkrankungen	96 (33,9)	93 (33,1)
Schlaflosigkeit	55 (19,4)	55 (19,6)
Gefaesserkrankungen	80 (28,3)	46 (16,4)
Untersuchungen	63 (22,3)	48 (17,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	50 (17,7)	45 (16,0)
Augenerkrankungen	57 (20,1)	35 (12,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45 (15,9)	45 (16,0)
Herzerkrankungen	41 (14,5)	25 (8,9)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
POLLUX		
Gesamtrate SUE (1. Datenschnitt 07.03.2016)	138 (48,8)	118 (42,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	85 (30,0)	64 (22,8)
Pneumonie	23 (8,1)	24 (8,5)
Grippe	8 (2,8)	4 (1,4)
Infektion der unteren Atemwege	7 (2,5)	3 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (5,3)	14 (5,0)
Lungenembolie	7 (2,5)	8 (2,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (6,0)	11 (3,9)
febrile Neutropenie	12 (4,2)	4 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (4,2)	11 (3,9)
Diarrhoe	5 (1,8)	6 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (4,9)	8 (2,8)
Fieber	8 (2,8)	4 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (2,8)	13 (4,6)
Skellett Muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (2,8)	12 (4,3)
Herzkrankungen	9 (3,2)	9 (3,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (2,1)	12 (4,3)
akute Nierenschädigung	3 (1,1)	8 (2,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (2,5)	8 (2,8)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,4)	8 (2,8)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	6 (2,1)	3 (1,1)
Gefaesserkrankungen	6 (2,1)	3 (1,1)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC und im PT $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
POLLUX		
Gesamtrate UE, welche zum Therapieabbruch führten (1. Datenschnitt 07.03.2016)	38 (13,4)	36 (12,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (3,2)	7 (2,5)
Pneumonie	4 (1,4)	2 (0,7)
Septischer Schock	3 (1,1)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (3,5)	1 (0,4)
Ermüdung	4 (1,4)	0 (0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (1,1)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (1,4)	4 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,4)	3 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,7)	5 (1,8)
Lungenembolie	0 (0)	3 (1,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,7)	4 (1,4)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,7)	4 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,4)	4 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (1,1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	3 (1,1)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige UE CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
POLLUX		
Gesamtrate UE CTCAE Grad 3 oder 4 (1. Datenschnitt 07.03.2016)	229 (80,9)	206 (73,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	162 (57,2)	145 (51,6)
Neutropenie	147 (51,9)	104 (37,0)
Anaemie	35 (12,4)	55 (19,6)
Thrombozytopenie	36 (12,7)	38 (13,5)
Lymphopenie	15 (5,3)	10 (3,6)
febrile Neutropenie	16 (5,7)	7 (2,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	80 (28,3)	64 (22,8)
Pneumonie	22 (7,8)	23 (8,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	43 (15,2)	27 (9,6)
Hyperglykaemie	10 (3,5)	9 (3,2)
Hypophosphataemie	12 (4,2)	6 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (12,7)	21 (7,5)
Ermuedung	18 (6,4)	7 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (8,5)	18 (6,4)
Lungenembolie	6 (2,1)	9 (3,2)
Dyspnoe	9 (3,2)	2 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (8,8)	16 (5,7)
Diarrhoe	15 (5,3)	9 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (7,1)	15 (5,3)
Synkope	10 (3,5)	2 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	15 (5,3)	18 (6,4)
Gefaessserkrankungen	16 (5,7)	8 (2,8)
Hypertonie	9 (3,2)	1 (0,4)
Untersuchungen	15 (5,3)	6 (2,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1,8)	14 (5,0)
Herzenerkrankungen	9 (3,2)	9 (3,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Häufige UE CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
POLLUX		
Gesamtrate UE CTCAE Grad 3 oder 4 (1. Datenschnitt 07.03.2016)	229 (80,9)	206 (73,3)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (2,5)	9 (3,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,4)	9 (3,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,1)	9 (3,2)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

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

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schlenk, Richard F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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