

IQWiG-Berichte – Nr. 698

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

Dossierbewertung

Auftrag: A18-66
Version: 1.0
Stand: 20.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.10.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-66

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Susanne Haag
- Christiane Balg
- Petra Kohlepp
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Daratumumab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02195479

Keywords: Daratumumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02195479

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	20
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	20
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse	24
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	31
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	36
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	37
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	39
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	39
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	39
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	40
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	40
2.7.3.2 Studienpool.....	41
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	45
2.7.4.1 Studiendesign und Population	45
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	46
2.7.4.3 Ergebnisse.....	48

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	48
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	49
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	53
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	53
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	53
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	53
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	53
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	54
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	54
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	54
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	55
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	55
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	55
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	55
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	55
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	56
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	56
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	56
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	56
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	56
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	59
3.2.1	Behandlungsdauer	60
3.2.2	Verbrauch	60
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	61
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	61

3.2.6	Versorgungsanteile	61
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	61
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	63
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	63
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	64
4.4	Kosten der Therapie für die GKV.....	65
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
5	Literatur	68
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten – Gesamtpopulation (sofern verfügbar)		72
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen – Gesamtpopulation		82
Anhang C – Ergebnisse der Studie ALCYONE, Teilpopulation (ASZT-Nichteignung).....		87
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab.....	3
Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab.....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	17
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	19
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	20
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	22
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	23
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	25
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität – stetig) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	28
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	33
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	36
Tabelle 18: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
Tabelle 19: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	63

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	64
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	65
Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	82
Tabelle 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	84
Tabelle 24: Häufige UEs CTCAE $\geq$ Grad 3 (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	85
Tabelle 25: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch (aller Wirkstoffkomponenten) führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	86
Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Teilpopulation [ASZT-Nichteignung] ^a)	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vergleich der Bortezomib-Gabe gemäß Zulassung vs. Bortezomib-Gabe in der Studie ALCYONE	44
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus der Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	72
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	72
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	73
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	73
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	74
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	74
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	75
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	75
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	76
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	76
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	77
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	77
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	78
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	78
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	79

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018).....	79
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018).....	80
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018).....	80
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)	81
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathien (UEs), Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018).....	81

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
D-VMP	Kombinationstherapie von Daratumumab, Bortezomib, Melphalan und Prednison
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EMN	European Myeloma Network
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
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IMWG	Internationale Myelom-Arbeitsgruppe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging-System
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimitteldulassung
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRD	Minimal Residual Disease
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRa Query
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VMP	Kombinationstherapie von Bortezomib, Melphalan und Prednison
VAS	visuelle Analogskala

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. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2018 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [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 pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2018 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab

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

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt der pU Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison aus.

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Bewertung geändert (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 27.11.2018). Die neu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet [3]:

- Eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes

Das vom pU vorgelegte Dossier enthält die Beschreibung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im Vergleich zu einer der Optionen der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bortezomib in Kombination mit

Melphalan und Prednison). Diese Unterlagen sind für die vorliegende Bewertung weiterhin relevant.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie ALCYONE. Dabei handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP-Schema) mit Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP-Schema).

In die Studie wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierten multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosismotherapie mit nachfolgender ASZT infrage kommen, eingeschlossen. Da sich die Kriterien zur Bewertung der Eignung eines Patienten oder einer Patientin für eine ASZT im Studienverlauf geändert haben, ist es möglich, dass in die Studie auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die gemäß aktueller Kriterien für eine ASZT infrage gekommen wären. Neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation präsentiert der pU daher auch Ergebnisse einer post hoc-definierten Teilpopulation (ASZT-Nichteignung), die eine Annäherung an die Population darstellt, die nicht für eine ASZT infrage kommt. Die Teilpopulation umfasst dabei 77 % der gesamten Studienpopulation. Für beide Populationen ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht für eine ASZT infrage gekommen wären, unklar ist. Die Größe des Effekts ist in der Gesamtpopulation und der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich.

Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte in 6-Wochen-Zyklen. Die Komponenten des D-VMP-Schemas werden dabei gemäß der Fachinformation von Daratumumab verabreicht. Das im Komparatorarm eingesetzte VMP-Schema weicht jedoch hinsichtlich der Häufigkeit der Bortezomib-Gabe von dem in der Fachinformation von Bortezomib beschriebenen Schema ab. Der pU argumentiert, dass in mehreren Studien gezeigt wurde, dass das von der Zulassung abweichende Bortezomib-Dosierungsschema mit besserer Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit einhergeht. Die abweichende Dosierung würde zudem in internationalen Leitlinien empfohlen. Die Nutzenbewertung erfolgt im Rahmen der Zulassung. Das in der Studie ALCYONE eingesetzte Bortezomib-Dosierungsschema wird allerdings in der vorliegenden Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Anwendung angesehen. Die sich aus der abweichenden Bortezomib-Gabe ergebende Unsicherheit wird bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt.

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit ergänzender Betrachtung der Ergebnisse der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung). Allerdings führen die genannten Unsicherheiten (Anteil der Patientinnen und Patienten die eventuell für eine ASZT

geeignet wären sowie abweichende Bortezomib-Dosierung) dazu, dass maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen vergeben werden können.

Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie ALCYONE als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die Ergebnisse mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq$ Grad 3) für alle Endpunkte jeweils als hoch verzerrt eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität: Gesamtüberleben

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

Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität: Symptomatik (EORTC QLQ C30 – Symptomskalen)

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

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30 – Funktionsskalen)

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE $\geq$ Grad 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Gefäßerkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Für den Endpunkt periphere Neuropathien (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Der Unterschied ist allerdings für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt periphere Neuropathien (UEs) kein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau ergeben sich Anhaltspunkte sowohl für positive als auch für negative Effekte für Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison. Neben dem positiven Effekt für das Gesamtüberleben zeigen sich bei den Nebenwirkungen 1 positiver Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich und 3

negative Effekte, 2 mit dem Ausmaß beträchtlich und 1 mit dem Ausmaß gering. Die negativen Effekte relativieren die positiven Effekte, stellen diese – insbesondere in Bezug auf das Gesamtüberleben – jedoch nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison.

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

Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

2.2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab

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

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt der pU Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison aus.

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Bewertung geändert (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 27.11.2018). Die neu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes

Das vom pU vorgelegte Dossier enthält die Beschreibung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im Vergleich zu einer der Optionen der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison). Diese Unterlagen sind für die vorliegende Bewertung weiterhin relevant.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 24.07.2018)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 23.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 24.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 11.10.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie 54767414MMY3007 (ALCYONE ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung besteht aus der Studie ALCYONE. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Für die Studie ALCYONE ergeben sich jedoch Unsicherheiten bezüglich der eingeschlossenen Population und der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Komparatorarm.

In die Studie wurden Erwachsene mit neu diagnostizierten multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT infrage kommen, eingeschlossen. Da sich die Kriterien zur Bewertung der Eignung eines Patienten oder einer Patientin für eine ASZT im Studienverlauf geändert haben, ist es möglich, dass in die Studie auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die gemäß aktueller Kriterien für eine ASZT infrage gekommen wären (siehe Abschnitt 2.7.3.2). Neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation

präsentiert der pU auch Ergebnisse einer post hoc-definierten Teilpopulation (ASZT-Nichteignung), die eine Annäherung an die Population darstellt, die nicht für eine ASZT infrage kommt. Die Teilpopulation umfasst dabei 77 % der gesamten Studienpopulation. Für beide Populationen ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht für eine ASZT infrage gekommen wären, unklar ist. Die Größe des Effekts ist in der Gesamtpopulation und der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich.

Darüber hinaus wurde im Komparatorarm der Studie Bortezomib in einer von der Fachinformation abweichenden Dosierung verabreicht. Der pU argumentiert, dass in mehreren Studien gezeigt wurde, dass das von der Zulassung abweichende Bortezomib-Dosierungsschema mit besserer Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit einhergeht. Die abweichende Dosierung würde zudem in internationalen Leitlinien empfohlen. Die Nutzenbewertung erfolgt im Rahmen der Zulassung. Das in der Studie ALCYONE eingesetzte Bortezomib-Dosierungsschema wird allerdings in der vorliegenden Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Anwendung angesehen (siehe Abschnitt 2.7.3.2).

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit ergänzender Betrachtung der Ergebnisse der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung). Allerdings führen die genannten Unsicherheiten (Anteil der Patientinnen und Patienten, die eventuell für eine ASZT geeignet wären, sowie abweichende Bortezomib-Dosierung) dazu, dass maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen vergeben werden können. In den folgenden Abschnitten 2.3 und 2.4 werden ausschließlich die Charakteristika und die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt. Die Ergebnisse der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) werden ergänzend in Anhang C dargestellt. Eine ausführliche Begründung des Vorgehens findet sich in Abschnitt 2.7.3.2.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ALCYONE	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, - die nicht für eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation infrage kommen (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre sofern bedeutende Komorbiditäten vorliegen), - ECOG-PS ≤ 2	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (N = 350) Bortezomib + Melphalan + Prednison (N = 356)	<u>Screening:</u> ≤ 21 Tage vor Randomisierung <u>Behandlung:</u> Bortezomib + Melphalan + Prednison: max. 9 Zyklen mit je 6 Wochen Daratumumab: bis zur dokumentierten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende ^b <u>Beobachtung</u> ^c : endpunktspezifisch, maximal bis Studienende ^b	162 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Georgien, Griechenland, Großbritannien, Italien, Japan, Korea, Kroatien, Mazedonien, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA 01/2015–laufend 1. Datenschnitt: 12.06.2017 2. Datenschnitt: 12.10.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018	primär: PFS sekundär: Gesamt- überleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Die Studie endet nach 330 Todesfällen oder 5 Jahre nachdem der letzte Patient / die letzte Patientin randomisiert wurde. c: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vor dem Eintreten der Krankheitsprogression abbrechen, werden weiter beobachtet bis zur bestätigten Krankheitsprogression, nachfolgenden Myelomtherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Studienende oder Tod. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status; FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie	Intervention	Vergleich
ALCYONE	<u>Daratumumab</u> 16 mg/kg/KG i. v. ▪ Zyklus 1 (Länge 6 Wochen): wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22, 29, und 36) ▪ Zyklen 2–9 (Länge je 6 Wochen): alle 3 Wochen (Tag 1 und 22) ▪ ab Zyklus 10 (Länge je 4 Wochen): alle 4 Wochen^a + <u>Bortezomib</u> 1,3 mg/m² KOF s. c. ▪ Zyklus 1 (Länge 6 Wochen): Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 ▪ Zyklen 2–9 (Länge je 6 Wochen): Tag 1, 8, 22 und 29 + <u>Melphalan</u> 9 mg/m² KOF oral ▪ Zyklen 1–9 (Länge je 6 Wochen): Tag 1, 2, 3 und 4 + <u>Prednison</u> 60 mg/m² KOF oral ▪ Zyklen 1–9 (Länge je 6 Wochen): Tag 1, 2, 3 und 4	<u>Bortezomib</u> 1,3 mg/m² KOF s. c. ▪ Zyklus 1 (Länge 6 Wochen): Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 ▪ Zyklen 2–9 (Länge je 6 Wochen): Tag 1, 8, 22 und 29 + <u>Melphalan</u> 9 mg/m² KOF oral ▪ Zyklen 1–9 (Länge je 6 Wochen): Tag 1, 2, 3 und 4 + <u>Prednison</u> 60 mg/m² KOF oral ▪ Zyklen 1–9 (Länge je 6 Wochen): Tag 1, 2, 3 und 4
Therapieanpassungen Daratumumab: Dosisanpassungen sind nicht erlaubt^b Bortezomib, Melphalan, Prednison: Die Dosierungen konnten gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll reduziert oder die Gabe abgebrochen werden. Patientinnen und Patienten, die eine einzelne Komponente des jeweiligen Therapieschemas abbrechen, können die Behandlung mit den übrigen Komponenten fortführen.		
Prä- und Postmedikation zu Daratumumab		
Prämedikation vor Daratumumab ▪ Paracetamol 650–1000 mg i. v. oder oral ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin 25–50 mg i. v. oder oral, oder ein Äquivalent eines H1-Blockers) ▪ Dexamethason 20 mg i. v. oder oral^c ▪ Leukotrien-Inhibitoren (optional) in Zyklus 1, Tag 1: Montelukast 10 mg oral oder ein Äquivalent		
Postmedikation nach Daratumumab Für Patientinnen oder Patienten mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. mildes Asthma) können folgende Arzneimittel nach der Infusion in Betracht gezogen werden: ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) ▪ Leukotrien-Inhibitor (Montelukast oder ein Äquivalent) ▪ Kurz wirksamer β2-adrenerger Rezeptoragonist (z. B. Salbutamol) ▪ Kontrollmedikation für die jeweilige Lungenerkrankung (z. B. inhalative Kortikosteroide, lang wirksame Bronchodilatoren)		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
ALCYONE	Begleitbehandlung Erlaubte Begleitbehandlung - Während der Studie konnten alle als notwendig erachteten Arzneimittel und Therapien zur unterstützenden Behandlung gegeben werden (Ausnahme: nicht erlaubte Begleitbehandlung, siehe unten) Empfohlene Begleitbehandlung - Bisphosphonate - Therapie zur Behandlung des Tumorlyse-Syndroms - Infektionsprophylaxe (z. B. Pneumocystis carinii-Prophylaxe, Herpes Zoster-Prophylaxe, Maßnahmen zur Vermeidung einer hämorrhagischen Zystitis) Nicht erlaubte Begleitbehandlung - andere antineoplastische Myelomtherapien - systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison/Tag oder einem Äquivalent) – außer bei infusionsbedingten Nebenwirkungen – und NSAR sollten vermieden werden - starke CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren sollten vermieden werden	

a: Daratumumab wurde bis zur dokumentierten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder bis zum Studienende gegeben.
b: bei IRR wird in Abhängigkeit vom Schweregrad die Infusion bis zur Stabilisierung pausiert, die Infusionsgeschwindigkeit angepasst oder die Behandlung abgebrochen.
c: An Tagen, an denen Dexamethason verabreicht wurde, entfällt die Prednison-Gabe.
CYP: Cytochrom P450; H1: Histamin-Rezeptor vom Typ 1; IRR: infusionsbedingte Reaktion; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Studiencharakteristika

Die Studie ALCYONE ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP-Schema) mit Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP-Schema). Die Studie ist multizentrisch angelegt und wird in 162 Studienzentren in 25 Ländern durchgeführt. Die Studie ist noch laufend.

In die Studie wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierten multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT infrage kommen, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen. Da sich die Kriterien zur Bewertung der Eignung eines Patienten oder einer Patientin für eine ASZT im Studienverlauf geändert haben, ist es möglich, dass in die Studie auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die gemäß aktueller Kriterien für eine ASZT infrage gekommen wären. Trotz der Unsicherheit in Bezug auf die ASZT-Nichteignung werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.3.2).

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Internationales-Staging-System (ISS-)Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und

Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Insgesamt wurden 706 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 350 in den D-VMP-Arm, und 356 in den VMP-Arm.

Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte in 6-Wochen-Zyklen. Die Komponenten des D-VMP-Schemas werden dabei gemäß der Fachinformation von Daratumumab verabreicht [4]. Das im Komparatorarm eingesetzte VMP-Schema weicht jedoch hinsichtlich der Bortezomib-Gabe von dem in der Fachinformation von Bortezomib beschriebenen Schema ab [5]. Die Abweichung und die Limitationen, die sich dadurch für die Dossierbewertung ergeben, werden in Abschnitt 2.7.3.2 erläutert. Die Gabe von Melphalan und Prednison innerhalb des VMP-Schemas erfolgte jeweils zulassungsgemäß [5].

In beiden Armen wurden die Patientinnen und Patienten für 9 Zyklen mit dem jeweiligen Therapieschema (D-VMP oder VMP) behandelt. Bei Abbruch irgendeiner Komponente des Behandlungsschemas, konnte eine Weiterbehandlung mit den jeweils übrigen Komponenten erfolgen. Im D-VMP-Arm wurde – wie in der Fachinformation vorgesehen – nach Abschluss der 9 Zyklen eine Erhaltungstherapie mit einer Daratumumab-Monotherapie verabreicht, die bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Studienende erfolgen sollte. Im VMP-Arm war keine Erhaltungstherapie vorgesehen. Dieses Vorgehen entspricht ebenfalls den Vorgaben der Fachinformation [5]. Eine nachfolgende Myelomtherapie in beiden Studienarmen konnte erst nach bestätigter Krankheitsprogression begonnen werden. Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen und die Entscheidung über die nachfolgende Myelomtherapie lag beim behandelnden Arzt.

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

Datenschnitte

Die Studie ALCYONE begann im Januar 2015 und ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Der pU legt mit dem aktuellen Dossier Ergebnisse zu folgenden 3 Datenschnitten für die Studie ALCYONE vor.

- 1. Datenschnitt vom 12.06.2017: präspezifizierte Interimsanalyse, die nach dem Erreichen von 216 Ereignissen den primären Endpunkt PFS betreffend geplant war
- 2. Datenschnitt vom 12.10.2017: Datenschnitt wurde von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) angefordert (120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt)
- 3. Datenschnitt vom 12.06.2018: nicht präspezifizierter Datenschnitt

Eine im Studienverlauf zusätzlich geplante Interimsanalyse ist nach dem Auftreten von 200 Todesfällen vorgesehen (Änderung im Amendment 5 zum Studienprotokoll). Die finale Analyse des Gesamtüberlebens soll erfolgen, wenn 330 Todesfälle eingetreten sind.

Obwohl der 3. Datenschnitt nicht präspezifiziert ist, wird er aufgrund seiner zeitlichen Nähe zur Dossiererstellung und aufgrund dessen, dass er den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum abbildet, für die vorliegende Nutzenbewertung primär herangezogen. Da für den Endpunkt Gesundheitszustand keine adäquaten Analysen für den 3. Datenschnitt vorliegen, wird für diesen Endpunkt der 1. Datenschnitt herangezogen. Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts sind 142 Todesfälle aufgetreten (ca. 43 % der geplanten Ereignisse bis zur finalen Analyse). Auch die europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency [EMA]) verweist in ihrem Bewertungsbericht darauf, dass noch nicht genügend Ereignisse aufgetreten sind, um eine abschließende Beurteilung des Endpunktes Gesamtüberleben vorzunehmen [6].

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ALCYONE	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression bis zum Studienende oder Tod
Morbidität	
Symptomatik / Gesundheitszustand (EORTC- QLQ-C30 Symptomskalen / EQ-5D-VAS)	8 Wochen und 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen)	8 Wochen und 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie (je nachdem, was früher eintritt)
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Nachbeobachtung unabhängig von der Behandlungsdauer bis zum Studienende oder Tod geplant.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. für den

Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie [Nebenwirkungen]) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten treffen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie Charakteristika Kategorie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison
ALCYONE	N ^a = 350	N ^a = 356
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (7)	72 (6)
< 65 Jahre, n (%)	36 (10,3)	24 (6,7)
65 bis < 75 Jahre, n (%)	210 (60,0)	225 (63,2)
≥ 75 Jahre	104 (29,7)	107 (30,1)
Geschlecht [w / m], %	54 / 46	53 / 47
Ethnie, n (%)		
weiß	297 (84,9)	304 (85,4)
asiatisch	47 (13,4)	45 (12,6)
andere ^b	6 (1,7)	7 (2,0)
ECOG-PS, n (%)		
0	78 (22,3)	99 (27,8)
1	182 (52,0)	173 (48,6)
2	90 (25,7)	84 (23,6)
ISS ^c , n (%)		
I	69 (19,7)	67 (18,8)
II	139 (39,7)	160 (44,9)
III	142 (40,6)	129 (36,2)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	1,1 (1,1)	1,3 (1,7)
Anzahl der lytischen Knochenläsionen, n (%)		
Keine	71 (20,3)	83 (23,3)
1–3	81 (23,1)	79 (22,2)
4–10	64 (18,3)	71 (19,9)
> 10	134 (38,3)	123 (34,6)
Zytogenetisches Risikoprofil, n (%)		
Standard-Risiko	261 (83,1)	257 (85,1)
Hohes Risiko ^d	53 (16,9)	45 (14,9)
Therapieabbruch, n (%)	152 (43,9)	118 (33,3)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
(Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: eigene Berechnung, beinhaltet schwarz, afroamerikanisch und andere
c: ISS basiert auf den Werten des Serum- β 2-Mikroglobulins und des Albumins [7]
d: Die Einschätzung des zytogenetischen Risikos basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung; bezogen auf folgende Hochrisiko-Marker: del(17p), t(4;14) und t(14;16).
FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: Internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie ALCYONE sind weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 71 Jahre alt und überwiegend weiß (je ca. 85 %). In beiden Studienarmen war der Frauenanteil (ca. 54 %) insgesamt etwas höher als der Männeranteil (ca. 46 %). Der überwiegende Anteil (ca. 75 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1 und war dem ISS-Stadium I oder II zuzuordnen (ca. 60 %). Die Anzahl der lytischen Knochenläsionen sowie das zytogenetische Risikoprofil waren zwischen beiden Studienarmen weitgehend vergleichbar. Zwar zeigt sich ein Unterschied bezüglich der Therapieabbrüche (43,9 % [D-VMP] vs. 33,3 % [VMP]), allerdings beziehen sich diese Daten auf den 3. Datenschnitt, der sich durch eine deutlich längere Behandlungsdauer im D-VMP-Arm auszeichnet (siehe Tabelle 10). Die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (12.06.2017) weisen in die entgegengesetzte Richtung (28,9 % [D-VMP] vs. 33,1 % [VMP]), sodass der Unterschied beim 3. Datenschnitt primär auf die längere Behandlungsdauer zurückzuführen ist.

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison
ALCYONE	N = 350	N = 356
Behandlungsdauer [Monate] ^a		
1. Datenschnitt: 12.06.2017		
Median [Min; Max]	14,7 [0,0; 25,8]	12,0 [0,1; 14,9]
Mittelwert (SD)	14,4 (5,5)	9,6 (4,1)
2. Datenschnitt: 12.10.2017		
Median [Min; Max]	18,2 [0,0; 30,1]	12,0 [0,1; 15,7]
Mittelwert (SD)	17,1 (6,8)	9,6 (4,1)
3. Datenschnitt: 12.06.2018		
Median [Min; Max]	25,2 [0,0; 37,5]	12,0 [0,1; 15,7]
Mittelwert (SD)	21,9 (9,8)	9,6 (4,1)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
1. Datenschnitt: 12.06.2017		
Median [Min; Max]	16,9 [0,1; 26,0]	16,2 [0,1; 28,1]
Mittelwert (SD)	15,9 (5,2)	15,3 (5,5)
2. Datenschnitt: 12.10.2017		
Median [Min; Max]	20,4 [k. A.]	20,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
3. Datenschnitt: 12.06.2018		
Median [Min; Max]	28,0 [0,0; 37,6]	27,4 [0,1; 39,2]
Mittelwert (SD)	25,5 (8,4)	24,0 (9,0)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen ^b	k. A.	k. A.
a: Die Werte zur Behandlungsdauer basieren auf den Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (346 vs. 354 Patientinnen und Patienten).		
b: Diese Angaben liegen für keinen der 3 Datenschnitte vor.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

In der Studie ALCYONE ist die mediane Beobachtungsdauer zum Endpunkt Gesamtüberleben zu allen 3 Datenschnitten vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen.

Der Unterschied in der medianen Behandlungsdauer, der zum 1. Datenschnitt noch relativ gering war (14,7 vs. 12,0 Monate), wird zum 2. bzw. 3. Datenschnitt deutlich größer (18,2 vs. 12,0 Monate bzw. 25,2 vs. 12,0 Monate). Der Unterschied ist auf die im D-VMP-Arm eingesetzte Erhaltungstherapie zurückzuführen, die im VMP-Arm nicht vorgesehen war, sodass die Behandlung im Komparatorarm nach den vorgesehenen 9 VMP-Zyklen beendet war.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Es ist davon auszugehen, dass die Unterschiede in den Behandlungsdauern bei den Endpunkten, deren Beobachtungszeitpunkte an die Dauer der Therapie bzw. die Krankheitsprogression gekoppelt sind (siehe Tabelle 8), zu Unterschieden in den Beobachtungsdauern führen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ALCYONE als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)

- Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] $\geq$ Grad 3)
 - periphere Neuropathien (UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Periphere Neuropathien (HLT, UEs)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)
ALCYONE											
3. Datenschnitt (12.06.2018)	ja	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja ^b	ja	ja	ja	ja
a: Für den 3. Datenschnitt liegen keine adäquaten Analysen vor. Es werden die MMRM-Auswertungen des 1. Datenschnitts betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). b: 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; HLT: High Level Term; MID: Minimal important Difference; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala											

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Periphere Neuropathien (HLT, UEs)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)
ALCYONE	N	N	H ^{a, b}	H ^{a, c}	H ^{a, c}	H ^c	N	H ^a	H ^c	H ^c	H ^{a, c}	H ^{a, c}

a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
b: unbekannte Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten; im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen, der sich zunehmend zwischen den Behandlungsarmen unterschied
c: potenziell informative Zensierung; siehe Abschnitt 2.7.4.2

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; HLT: High Level Term; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diese Ergebnisse ebenfalls als hoch ein.

Für den Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und des im Studienverlauf sinkenden Rücklaufs von Fragebogen als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für dieses Ergebnis ebenfalls als hoch ein.

Für den Endpunkt SUEs wird das Verzerrungspotenzials des Ergebnisses aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings zusätzlich noch von einer potenziell informativen Zensierung bei diesem Endpunkt ausgeht. Dieser Begründung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird als niedrig eingestuft. Eine potenziell informative Zensierung ist in diesem Fall nicht zu erwarten, da bereits nach dem 1. Datenschnitt nur noch rund 20 % der Patientinnen und Patienten unter Risiko standen. Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial stimmt mit derjenigen des pU überein, allerdings weicht die Begründung des pU für eine niedriges Verzerrungspotenzial ab (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Für die Ergebnisse der spezifischen UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Periphere Neuropathien (UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) nimmt der pU keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung (UEs) und der potenziell informativen Zensierung (UEs, SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) wurde es nachträglich jeweils als hoch eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zwar wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Studie ALCYONE als niedrig beurteilt, insgesamt können jedoch für alle Endpunkte aufgrund der Unsicherheit bezüglich der eingeschlossenen Population im Hinblick auf ihre Eignung für eine ASZT und der nicht zulassungskonformen Dosierung von Bortezomib im Komparatorarm auf Basis der Studie ALCYONE maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.3.2).

2.4.3 Ergebnisse

Die Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison mit Bortezomib + Melphalan + Prednison bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ALCYONE, 3. Datenschnitt (12.06.2018)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	350	n. e. 59 (16,9)	356	n. e. 83 (23,3)	0,68 [0,49; 0,95]; 0,023
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^b					
Fatigue	350	n. e. [21,2; n. b.] 127 (36,3)	356	15,9 [9,3; 20,6] 147 (41,3)	0,74 [0,58; 0,94]; 0,015
Übelkeit und Erbrechen	350	n. e. 107 (30,6)	356	n. e. [27,4; n. b.] 101 (28,4)	0,90 [0,68; 1,18]; 0,453
Schmerz	350	n. e. [25,1; n. b.] 116 (33,1)	356	27,2 [18,0; n. b.] 121 (34,0)	0,84 [0,65; 1,08]; 0,174
Dyspnoe	350	31,3 [27,5; n. b.] 113 (32,3)	356	33,6 [27,2; n. b.] 105 (29,5)	0,96 [0,73; 1,25]; 0,758
Schlaflosigkeit	350	n. e. [21,6; n. b.] 124 (35,4)	356	n. e. [18,0; n. b.] 119 (33,4)	0,90 [0,70; 1,16]; 0,422
Appetitlosigkeit	350	n. e. [24,4; n. b.] 116 (33,1)	356	34,6 [27,3; n. b.] 102 (28,7)	1,05 [0,80; 1,38]; 0,709
Obstipation	350	33,7 [33,6; n. b.] 107 (30,6)	356	29,0 [27,3; n. b.] 103 (28,9)	0,90 [0,68; 1,18]; 0,427
Diarrhö	350	n. e. 95 (27,1)	356	n. e. [27,4; n. b.] 91 (25,6)	0,93 [0,69; 1,24]; 0,606

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ALCYONE, 3. Datenschnitt (12.06.2018)					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^b					
allgemeiner Gesundheitszustand	350	n. e. [30,1; n. b.] 98 (28,0)	356	n. e. [25,1; n. b.] 105 (29,5)	0,80 [0,61; 1,06]; 0,124
Rollenfunktion	350	28,1 [21,8; n. b.] 129 (36,9)	356	24,6 [12,2; n. b.] 129 (36,2)	0,89 [0,70; 1,14]; 0,371
emotionale Funktion	350	36,3 [n. b.; n. b.] 90 (25,7)	356	32,5 [28,8; n. b.] 85 (23,9)	0,92 [0,68; 1,24]; 0,576
körperliche Funktion	350	36,3 [30,2; 36,3] 99 (28,3)	356	29,0 [23,3; n. b.] 108 (30,3)	0,78 [0,59; 1,04]; 0,089
kognitive Funktion	350	17,5 [9,1; 24,1] 154 (44,0)	356	16,6 [11,3; 23,6] 146 (41,0)	1,02 [0,81; 1,29]; 0,863
soziale Funktion	350	n. e. [20,3; n. b.] 125 (35,7)	356	25,4 [17,1; n. b.] 120 (33,7)	0,95 [0,74; 1,22]; 0,675
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	346	0,2 [0,1; 0,3] 335 (96,8)	354	0,3 [0,3; 0,3] 342 (96,6)	–
SUEs	346	n. e. [23,5; n. b.] 151 (43,6)	354	n. e. 115 (32,5)	1,20 [0,93; 1,54]; 0,154
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	346	0,6 [0,5; 1,0] 274 (79,2)	354	1,0 [0,7; 1,1] 276 (78,0)	1,07 [0,90; 1,27]; 0,432
Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs	346	n. e. 22 (6,4)	354	n. e. 33 (9,3)	0,48 [0,26; 0,86]; 0,013
Abbruch (irgendeiner Wirkstoffkomponente) wegen UEs			keine Daten vorhanden		

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
Spezifische UEs					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)	346	n. e. 83 (24,0)	354	n. e. 42 (11,9)	1,85 [1,27; 2,71]; 0,001
Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	346	n. e. 20 (5,8)	354	n. e. 8 (2,3)	2,38 [1,04; 5,44]; 0,040
Periphere Neuropathien (UEs)	346	n. e. 110 (31,8)	354	n. e. 133 (37,6)	0,75 [0,58; 0,96]; 0,025
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)	346	n. e. [31,1; n. b.] 140 (40,5)	354	n. e. 74 (20,9)	1,91 [1,43; 2,55]; < 0,001
a: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III [7]), Region (Europa vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) b: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 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. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität – stetig) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison			Bortezomib + Melphalan + Prednison			Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Monat 12 MW [95 %-KI] ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Monat 12 MW [95 %-KI] ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
ALCYONE, 1. Datenschnitt (12.06.2017) ^c							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	k. A.	57,9 (20,2)	8,1 [6,1; 10,1]	k. A.	60,3 (20,6)	9,5 [7,4; 11,7]	-1,4 [-4,2; 1,3]; 0,313
a: Patientinnen und Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren danach sind in die Analyse eingegangen. b: MW und 95 %-KI (Änderung Monat 12 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich); MMRM c: Die für die Nutzenbewertung relevanten MMRM-Auswertungen lagen nur für den 1. Datenschnitt vor. EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions visuelle Analogskala; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitte 2.3.1 sowie 2.7.3.2)

Mortalität

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison für den Endpunkt Gesamtmortalität ableitet.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS zeigt sich für den zur Verfügung stehenden 1. Datenschnitt (12.06.2017) auf Basis der Mittelwertvergleiche kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison für den Endpunkt Fatigue ableitet.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE $\geq$ Grad 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ableitet.

Spezifische UEs

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu diesem Endpunkt darstellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu diesem Endpunkt darstellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Periphere Neuropathien (UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathien (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Der Unterschied ist allerdings für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt periphere Neuropathien (UEs) kein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu diesem Endpunkt darstellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu diesem Endpunkt darstellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

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

Die Studie ALCYONE wird zwar für die vorliegende Fragestellung als relevant erachtet, ist allerdings bezüglich der eingeschlossenen Population (Patientinnen und Patienten, die nicht für eine ASZT infrage kommen) und hinsichtlich der Umsetzung der zVT mit Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt 2.7.3.2). Für nachgeordnete Subgruppenanalysen ergibt sich insbesondere hinsichtlich der eingeschlossenen Population eine zusätzliche Unsicherheit: es ist nicht bekannt, wie sich Patientinnen und Patienten, die noch für eine ASZT infrage kommen, auf mögliche Subgruppen verteilen und inwiefern es dadurch zu einer Verzerrung der Subgruppenergebnisse kommen würde.

Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen werden daher als nicht interpretierbar eingeschätzt und es werden für die vorliegende Nutzenbewertung keine Subgruppenanalysen herangezogen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

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

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

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

Fatigue

Die Symptomskala Fatigue des Fragebogens EORTC QLQ-C30 wird als nicht schweres / nicht schwerwiegendes Symptom angesehen, da aus dem Dossier des pU nicht hervorgeht, dass die Symptome der Patientinnen und Patienten in einem Bereich liegen, der als schwer / schwerwiegend anzusehen wäre.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Fatigue als schwerwiegendes Symptom einordnet, jedoch keine Daten vorlegt, um diese Einschätzung zu stützen.

Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs

Der Schweregrad für den Endpunkt Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs wird anhand der in der Studie ALCYONE aufgetretenen Anteile an schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) beurteilt. Etwa 95 % der Abbrüche wegen UEs im D-VMP-Arm und 66 % im VMP-Arm sind auf schwere UEs zurückzuführen. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU nimmt keine Einordnung dieses Endpunkts zu einem Schweregrad vor.

Spezifische UEs

Bei den Endpunkten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) sowie Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) handelt es sich um Endpunkte der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen.

Die Endpunkte periphere Neuropathien (UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) setzen sich überwiegend aus nicht schweren / nicht schwerwiegenden Ereignissen zusammen, sodass diese Endpunkte insgesamt der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet werden.

Der pU zieht die spezifischen UEs nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Monat 12 Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,49; 0,949]; p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Änderung: 8,1 vs. 9,5 MD: -1,4 [-4,2; 1,3]; p = 0,313	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ C30 – Symptomskalen		
Fatigue	Median: n. e. vs. 15,9 HR: 0,74 [0,58; 0,94]; p = 0,015	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,90 [0,68; 1,18]; p = 0,453	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	Median: n. e. vs. 27,2 HR: 0,84 [0,65; 1,08]; p = 0,174	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 31,3 vs. 33,6 HR: 0,96 [0,73; 1,25]; p = 0,758	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,90 [0,70; 1,16]; p = 0,422	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	Median: n. e. vs. 34,6 HR: 1,05 [0,80; 1,38]; p = 0,709	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Median: 33,7 vs. 29,0 HR: 0,90 [0,68; 1,18]; p = 0,427	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,93 [0,69; 1,24]; p = 0,606	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Monat 12 Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ C30 – Funktionsskalen		
allgemeiner Gesundheits- zustand	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,61; 1,06]; p = 0,124	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 28,1 vs. 24,6 HR: 0,89 [0,70; 1,14]; p = 0,371	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 36,3 vs. 32,5 HR: 0,92 [0,68; 1,24]; p = 0,576	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 36,3 vs. 29,0 HR: 0,78 [0,59; 1,04]; p = 0,089	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 17,5 vs. 16,6 HR: 1,02 [0,81; 1,29]; p = 0,863	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: n. e. vs. 25,4 HR: 0,95 [0,74; 1,22]; p = 0,675	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,20 [0,93; 1,54]; p = 0,154	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: 0,6 vs. 1,0 HR: 1,07; [0,90; 1,27]; p = 0,432	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,48 [0,26; 0,86]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch (irgendeiner Wirkstoffkomponenten) wegen UEs	keine Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,85 [1,27; 2,71]; p = 0,001 HR: 0,54 [0,37; 0,79] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Monat 12 Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,38 [1,04; 5,44]; 0,040 HR: 0,42 [0,18; 0,96] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Periphere Neuropathien (UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,75 [0,58; 0,96]; p = 0,025	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,91 [1,43; 2,55]; p < 0,001 HR: 0,52 [0,39; 0,70] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o \leq 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

In der Gesamtschau ergeben sich Anhaltspunkte sowohl für positive als auch für negative Effekte für Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison. Neben dem positiven Effekt für das Gesamtüberleben zeigen sich bei den Nebenwirkungen 1 positiver Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich und 3 negative Effekte, 2 mit dem Ausmaß beträchtlich und 1 mit dem Ausmaß gering. Die negativen Effekte relativieren die positiven Effekte, stellen diese – insbesondere in Bezug auf das Gesamtüberleben – jedoch nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison.

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

Tabelle 18: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

ALCYONE

Janssen Research & Development. A study of combination of daratumumab and velcade (bortezomib) melphalan-prednisone (DVMP) compared to velcade melphalan-prednisone (VMP) in participants with previously untreated multiple myeloma: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.03.2018 [Zugriff: 18.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195479>.

Janssen Research & Development. A phase 3, randomized, controlled, open-label study of VELCADE (bortezomib) melphalan-prednisone (VMP) compared to daratumumab in combination with VMP (D-VMP), in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high-dose therapy: study JNJ-54767414; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen Research & Development. A phase 3, randomized, controlled, open-label study of VELCADE (bortezomib) melphalan-prednisone (VMP) compared to daratumumab in combination with VMP (D-VMP), in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high-dose therapy: study JNJ-54767414; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen Research & Development. A phase 3, randomized, controlled, open-label study of VELCADE (bortezomib) melphalan-prednisone (VMP) compared to daratumumab in combination with VMP (D-VMP), in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high-dose therapy: ALCYONE; Dara MMY 3007 (German dossier); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Janssen Research & Development. A phase 3, randomized, controlled, open-label study of VELCADE (bortezomib) melphalan-prednisone (VMP) compared to daratumumab in combination with VMP (D-VMP), in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high-dose therapy: study JNJ-54767414; clinical protocol. 2018.

Janssen Research & Development. Daratumumab treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant: study JNJ-54767414; 120-day safety update [unveröffentlicht]. 2018.

Janssen Research & Development. Bericht zum 3. Datenschnitt der Studie 54767414MMY3007 ALCYONE [unveröffentlicht]. 2018.

Janssen-Cilag International. A phase 3, randomized, controlled, open-label study of VELCADE (Bortezomib) melphalan-prednisone (VMP) compared to daratumumab in combination with VMP (D-VMP), in subjects with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high-dose therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88.

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2018; 378(6): 518-528.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

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

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, verändert.

Die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie war:

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

Diese wurde ersetzt durch:

- Eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes [3]

Aus den ursprünglich genannten Optionen hat der pU Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison ausgewählt. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im Vergleich zu Bortezomib, Melphalan und Prednison allein bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind.

Die Fragestellung und die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind sachgerecht. Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (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.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Ergänzend wird auf eine laufende Studie im Anwendungsgebiet hingewiesen (5467414MMY3011, NCT03217812), deren Studienergebnisse allerdings erst im Januar 2020 erwartet werden [9].

Bibliografische Recherche

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs 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 zusätzlich relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

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

Der pU schließt die Studie ALCYONE zum direkten Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison in seine Bewertung ein.

In die Studie sollten Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, eingeschlossen werden. Gemessen an aktuellen Kriterien wurden allerdings auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die möglicherweise für eine ASZT infrage kamen. Darüber hinaus wurde Bortezomib im Komparatorarm der Studie abweichend von den Angaben in der Fachinformation verabreicht. Die Studie wird dennoch für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet.

Nichteignung der Studienpopulation für eine ASZT

Gemäß Einschlusskriterien der Studie ALCYONE wurden solche Patientinnen und Patienten als nicht geeignet für eine ASZT angesehen, die jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder die mindestens 65 Jahre alt waren. Zum Zeitpunkt der Studienplanung waren diese Kriterien geeignet, um die ASZT-Nichteignung zu operationalisieren. Die gewählte Operationalisierung der ASZT-Nichteignung war zudem in Einklang mit den wissenschaftlichen Empfehlungen der EMA [10]. Allerdings haben sich die Kriterien zur Beurteilung der Eignung für eine ASZT im Studienverlauf geändert. Wichtiger als das chronologische Alter wird aktuell das biologische Alter bei gutem Allgemeinzustand eingeschätzt [11-14]. Eine obere Altersgrenze für die Durchführung einer ASZT ist schwer zu definieren. Vielmehr ist die Eignung für eine ASZT patientenindividuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten und der Organfunktion einzuschätzen.

Demzufolge ist es unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien für die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung nicht sachgerecht, Patientinnen und Patienten allein aufgrund ihres Alters (≥ 65 Jahre) als nicht geeignet für eine ASZT zu definieren, so wie es in der Studie ALCYONE gemacht wurde. Das gewählte Einschlusskriterium Alter ≥ 65 Jahren (ohne weitere Betrachtung des Allgemeinzustands) führt möglicherweise dazu, dass Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die noch für eine ASZT infrage gekommen wären und damit nicht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet entsprechen. Auch die EMA kritisierte dies im Zulassungsprozess und forderte die Daten zu einer post hoc definierten Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) an, die weitgehend nur Patientinnen und Patienten mit einer ASZT-Nichteignung umfassen sollte [10]. Dies wurde anhand der folgenden Kriterien operationalisiert:

- Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder

- Alter 65–69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder
- Alter $\geq$ 70 Jahre

Diese Population umfasst 273 Patientinnen und Patienten im D-VMP Arm (entspricht 78 % der Gesamtpopulation) und 270 Patientinnen und Patienten im VMP-Arm (entspricht 76 % der Gesamtpopulation).

Der pU zieht die Gesamtpopulation der Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens heran. Die Teilpopulation (ASZT-Nichteignung, ca. 77 % der Gesamtpopulation) betrachtet er im Rahmen der Subgruppenanalysen. Er begründet dies insbesondere damit, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation vergleichbar seien mit denen der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung), ohne dass dabei eine relevante Interaktion zu beobachten sei. Der Verlust der statistischen Signifikanz in der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung), der bei den Endpunkten Gesamtüberleben und Fatigue aufgetreten ist, könne allein mit dem Powerverlust in der Teilpopulation begründet werden.

Ergänzend greift der pU auf Analysen von deutschen Versorgungsdaten zurück, um zu prüfen, ob die Studienpopulation auch nach aktuellen Kriterien noch als nicht geeignet für eine ASZT einzuschätzen ist [15-17]. Basierend auf diesen Daten kommt der pU zu dem Schluss, dass der Anteil an der Studienpopulation, bei dem die Nichteignung für eine ASZT infrage gestellt werden könne, in einer Größenordnung von 7 % bis 17 % liegt.

Das gewählte Vorgehen zur Operationalisierung der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) ist nachvollziehbar und wird als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation angesehen. Dennoch ist die resultierende Teilpopulation, wie die Gesamtpopulation, mit Unsicherheit behaftet. Die Einschätzung der ASZT-Nichteignung müsste patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen. Diese Einschätzung wurde allerdings für die Studie ALCYONE nicht vorgenommen und entsprechende Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln (z. B. aufgrund fehlender Angaben zu vorliegenden Komorbiditäten). Ein Vergleich der Ergebnisse der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung [siehe Anhang C]) mit denen der Gesamtpopulation zeigt allerdings, dass die Größe des Effekts für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich ist (Patientencharakteristika und Ergebnisse für die spezifischen UEs liegen für die Teilpopulation [ASZT-Nichteignung] nicht vor). Auch die EMA kommt zu der Einschätzung, dass die Ergebnisse der ASZT-Nichteignung Population und der Gesamtpopulation konsistent mit denen der Studienpopulation sind und empfiehlt daher die Zulassung auf Basis der gesamten Studienpopulation [6].

Gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts erfolgen Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Rahmen der Zulassung. Deswegen werden Studien, in denen weniger als 80 % der Patienten in einem Studienarm zulassungskonform behandelt wurden, in der Regel nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Ausnahme bilden Situationen, in denen hinreichend sicher und plausibel gezeigt wurde, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die zulassungskonform behandelte Zielpopulation übertragen werden können [8]. Im

vorliegenden Fall umfasst die Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) 77 % der Gesamtpopulation, die Operationalisierung ist jedoch mit Unsicherheit behaftet (siehe oben). Es ist folglich auch denkbar, dass mehr als 80 % der Gesamtpopulation nicht für eine ASZT infrage kamen und es daher vertretbar wäre, die Gesamtpopulation der Studie ALCYONE heranzuziehen. Zudem sind die Ergebnisse für die entscheidungsrelevanten Endpunkte zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) im Allgemeinen sehr ähnlich (siehe Anhang C). Deshalb werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie ALCYONE, trotz der Unsicherheit in Bezug auf die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung, herangezogen.

Abweichende Bortezomib-Dosierung im Komparatorarm (VMP-Schema)

In der Studie ALCYONE erfolgt die Bortezomib-Gabe im Komparatorarm (VMP-Schema) nicht zulassungsgemäß [5]. Die Fachinformation sieht für das VMP-Schema in der vorliegenden Indikation (unbehandeltes multiples Myelom) 9 Behandlungszyklen à 6 Wochen vor (siehe Abbildung 1). In den Zyklen 1 bis 4 soll Bortezomib 2-mal wöchentlich angewendet werden. Ab dem 5. Zyklus ist eine Reduktion der Bortezomib-Gabe auf eine 1-mal wöchentliche Gabe vorgesehen. Beim Auftreten von Bortezomib assoziierten Neuropathien ist eine vorzeitige Dosisreduktion möglich (Dosis senkung auf 1,0 mg/m² Körperoberfläche oder Änderung der Bortezomib-Gabe auf 1-mal wöchentlich [5]).

In der Studie ALCYONE war das VMP-Schema ebenfalls für 9 Behandlungszyklen à 6 Wochen vorgesehen. Das Dosierungsregime unterscheidet sich jedoch in der Häufigkeit der geplanten 2-mal wöchentlichen Gabe von Bortezomib in der Anfangsphase der Therapie. Die 2-mal wöchentliche Bortezomib Gabe erfolgte nur im 1. Zyklus. Während der Zyklen 2 bis 9 wurde Bortezomib allen Patientinnen und Patienten nur noch 1-mal wöchentlich gegeben, unabhängig davon, ob Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Bortezomib-Gabe aufgetreten waren oder nicht (siehe Abbildung 1).

Bortezomib-Gabe gemäß Zulassung



Bortezomib-Gabe in der Studie ALCYONE



Zyklus (6 Wochen): Bortezomib 2-mal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5



Zyklus (6 Wochen): Bortezomib 1-mal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5

Abbildung 1: Vergleich der Bortezomib-Gabe gemäß Zulassung vs. Bortezomib-Gabe in der Studie ALCYONE

Der pU begründet die im Vergleich zur Fachinformation abweichende Bortezomib Gabe mit der Vermeidung von peripheren sensorischen Neuropathien, die als eine Komplikation der Bortezomib-Gabe auftreten können [18,19]. Die peripheren Neuropathien werden durch eine Schädigung des Nervensystems verursacht. Die typischen Symptome (z. B. Missempfindungen, Schmerzen, Prickeln und Taubheit) sind meist mild, können jedoch auch zu einer starken Beeinträchtigung der Betroffenen führen und in seltenen Fällen sogar lebensbedrohlich sein [18,19].

Der pU führt aus, dass in mehreren Studien [20-25] gezeigt wurde, dass eine VMP-Therapie mit geändertem Bortezomib-Dosierungsschema mit nur 1-mal wöchentlicher Gabe (meist) ab Zyklus 2 mit besserer Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit einhergeht.

Der pU argumentiert, dass internationale Leitlinien das 1-mal wöchentliche Bortezomib Dosierungsschema im zu bewertenden Anwendungsgebiet erwähnen. Explizit verweist der pU hier auf die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO), in der ausschließlich ein 1-mal wöchentliches VMP-Dosierungsschema empfohlen wird [11]. Auch die Leitlinie des European Myeloma Network (EMN) empfehle ausdrücklich das 1-mal wöchentliche VMP Schema als effektive Strategie, um Bortezomib-induzierte periphere Neuropathien zu vermeiden, ohne dabei die Wirksamkeit zu beeinträchtigen [12].

Die Nutzenbewertung erfolgt im Rahmen der Zulassung. Das in der Studie ALCYONE eingesetzte Bortezomib-Dosierungsschema wird allerdings in der vorliegenden Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Anwendung angesehen. Für die Nutzenbewertung spricht nichts explizit gegen die Argumentation des pU, dass von einer vergleichbaren Wirksamkeit der verschiedenen Bortezomib-Dosierungsschemata

auszugehen ist. Allerdings besteht bei der Interpretation der Ergebnisse der Studie ALCYONE eine Unsicherheit hinsichtlich der Effektgröße. Insbesondere ist es denkbar, dass die im Vergleich zum zugelassenen VMP-Schema geringere Bortezomib-Dosierung zu Studienbeginn zu einer verminderten Wirksamkeit im Komparatorarm führt und somit die Wirksamkeit beim Gesamtüberleben zugunsten von Daratumumab überschätzt wird. Zusätzlich besteht Unsicherheit darüber, inwiefern die reduzierte Bortezomib-Gabe innerhalb des VMP-Dosierungsschemas im deutschen Versorgungsalltag angewendet wird, insbesondere da in der DGHO- (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) Leitlinie und in den zugehörigen Therapieprotokollen nicht auf das reduzierte VMP-Dosierungsschema verwiesen wird [13,26].

Zusammenfassung

Zusammenfassend wird die Studie ALCYONE trotz der Unsicherheit bezüglich der eingeschlossenen Population im Hinblick auf ihre Eignung für eine ASZT und der nicht zulassungskonformen Dosierung von Bortezomib im Komparatorarm als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung erachtet. Allerdings können aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zur Patientenpopulation 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.

Der pU nennt in Modul 4 A eine Reihe von Patientencharakteristika, mit denen die Patientenpopulation beschrieben werden soll. Diese werden nicht vollständig in der vorliegenden Nutzenbewertung wiedergegeben. Für die Beschreibung der Population der Studie ALCYONE sind die Angaben zu Alter, Geschlecht, Ethnie, ECOG-PS, ISS-Stadium, Krankheitsdauer, Anzahl der lytischen Knochenläsionen und zytogenetischem Risikoprofil ausreichend. Zusätzlich wird die Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher dargestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie ALCYONE in 25 Ländern durchgeführt wurde. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten (83 % der Gesamtpopulation) stamme dabei aus Europa und sei weißer Hautfarbe (84 % der Gesamtpopulation). Dem pU zufolge liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher geht der pU davon aus, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Methodik

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Ergebnisse

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 (Abschnitte 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie ALCYONE, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie ALCYONE endpunktübergreifend als niedrig. Der Bewertung wird gefolgt.

Die Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) schätzt der pU als jeweils potenziell niedrig verzerrt ein. Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen über die Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) sowie die Endpunkte SUEs und Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs bewertet der pU das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch. Diesen Einschätzungen wird gefolgt, jedoch weicht die Begründung teilweise ab, wie im Folgenden erläutert wird.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials bezieht sich mit Ausnahme des Endpunkts Gesundheitszustand (1. Datenschnitt) auf die Ergebnisse aus den für die herangezogenen Endpunkte vorliegenden Überlebenszeitanalysen zum 3. Datenschnitt (siehe Abschnitt 2.3.2).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 ist im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen und ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression und dann in Woche 8 und 16 nach Krankheitsprogression geplant. UEs werden bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, bis zum Widerruf oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie erfasst. Aufgrund der Art der Nachbeobachtung können sich Unterschiede in der Dauer der Nachbeobachtung zwischen den Behandlungsgruppen bei diesen Endpunkten ergeben. Angaben zu den tatsächlichen Beobachtungsdauern liegen jedoch nicht vor und können daher nur auf Basis der medianen Behandlungsdauern von 25,2 Monaten im

D-VMP-Arm vs. 12,0 Monaten im VMP-Arm angenähert werden. Daraus wird deutlich, dass sich die Beobachtungsdauern für die Endpunkte zu UEs und zu den über den EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkten zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterscheiden, wobei die Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im VMP-Arm deutlich kürzer ist. Dies resultiert zum einen daraus, dass die VMP-Behandlung nach 9 Zyklen abgeschlossen ist, während im D-VMP-Arm eine Erhaltungstherapie mit einer Daratumumab-Monotherapie vorgesehen war (siehe Tabelle 7); im VMP-Arm haben zum 3. Datenschnitt 67 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung abgeschlossen. Zum anderen kann dies mit den Krankheitsprogressionen zusammenhängen, die in beiden Behandlungsarmen der häufigste Grund für einen Behandlungsabbruch waren (D-VMP: 92/152 = 60,5 % vs. VMP: 47/118 = 39,8 %), aber im VMP-Arm früher auftraten (mediane progressionsfreie Zeit [95 %-KI]: n. e. [32,2; n. b.] Monate vs. 19,1 [17,9; 20,4] Monate). D. h. die Behandlungsdauer und somit auch die Beobachtungsdauer für jeden Endpunkt (abgesehen vom Gesamtüberleben) ist bei einem hinreichend großen Anteil von Patientinnen und Patienten direkt mit der Krankheitsprogression verknüpft. Aufgrund des möglichen Zusammenhangs zwischen dem Behandlungsabbruch und Endpunkten der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie UE-Endpunkten resultiert für diese Endpunkte in der Regel eine potenziell informative Zensierung.

Das hohe Verzerrungspotenzial bei Endpunkten der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität begründet der pU mit der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Dem wird gefolgt, jedoch ergibt sich jeweils ein weiterer verzerrender Aspekt aus der bereits beschriebenen potenziell informativen Zensierung (im Studienverlauf abnehmender Rücklauf an Fragebogen, der sich zwischen den Behandlungsarmen teilweise deutlich unterscheidet).

Beim Endpunkt SUEs begründet der pU das hohe Verzerrungspotenzial mit einer potenziell informativen Zensierung. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Das niedrige Verzerrungspotenzial für das Ergebnis beim Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) begründet der pU mit dem im Median frühen Auftreten von Ereignissen. Daher sei eine potenziell informative Zensierung in diesem Fall nicht zu erwarten. Eine Bewertung, die allein auf der Betrachtung der Mediane basiert, ist nicht ausreichend, da lediglich eine Aussage zur Behandlungszeit und Zeit bis zum ersten schweren UE für die jeweils erste Hälfte der Patientinnen und Patienten mit jeweiligem Ereignis möglich ist. Eine Beeinflussung durch informative Zensierung bleibt möglich. Bei zusätzlicher Betrachtung der ebenfalls vorliegenden Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (12.06.2017) mit im Median ähnlicheren Behandlungszeiten (bezogen auf die Gesamtpopulation: 14,7 Monate vs. 12,0 Monate) und damit Beobachtungszeiten zeigt sich allerdings, dass in beiden Armen bereits zu diesem Zeitpunkt rund 80 % der Patientinnen und Patienten ein Ereignis erlebt haben und nur 2 weitere Patientinnen und Patienten des D-VMP-Arms bis zum 3. Datenschnitt hinzugekommen sind. Da in diesem Fall bereits nach dem 1. Datenschnitt nur noch rund 20 % der Patientinnen und

Patienten unter Risiko standen, wird in diesem speziellen Fall eine mögliche Verzerrung durch informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen.

Abweichend vom pU wird eine potenziell informative Zensierung beim Endpunkt Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs als möglicher verzerrender Aspekt ausgeschlossen, da es sich bei den Abbrüchen wegen Progression (oder aus anderen Gründen) und denen wegen UEs um konkurrierende Ereignisse handelt. Als weiteren Aspekt nennt er die fehlende Verblindung; dieser Einschätzung wird gefolgt. Bezogen auf die Gesamtpopulation ist der überwiegende Anteil an UEs, die zum Abbruch führten, zwar schwer, allerdings besteht zwischen den Behandlungsarmen ein Ungleichgewicht im Anteil nicht schwerer UEs (D-VMP: $1/22 = 5\%$ vs. VMP: $11/33 = 33\%$), die durch die subjektive Endpunkterhebung bei fehlender Verblindung beeinflusst sein könnten.

Für die Ergebnisse der spezifischen UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Periphere Neuropathien (UEs), Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) nimmt der pU keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung und der potenziell informativen Zensierung wurde es nachträglich jeweils als hoch eingeschätzt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird abweichend vom pU das Ergebnis aus einem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zum 1. Datenschnitt (12.06.2017) herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) und sein Verzerrungspotenzial nachträglich bestimmt. Es liegen zwar keine Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten vor, die in die MMRM-Auswertung eingegangen sind, jedoch kann aufgrund der Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Fragebogen zu den verschiedenen Zeitpunkten davon ausgegangen werden, dass sie ausreichend groß war. Aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und des im Studienverlauf sinkenden Rücklaufs von Fragebogen, der sich aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer im Kontrollarm zwischen den Behandlungsarmen zunehmend unterschied, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5 und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Dem pU folgend werden die für den nicht patientenrelevanten Endpunkt Progressionsfreies Überleben durch ihn im Rahmen der Studiauswertung vorgenommenen Sensitivitätsanalysen für die Nutzenbewertung als nicht relevant angesehen. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Eine Begründung, warum für andere Endpunkte keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurde, gibt der pU nicht.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie ALCYONE war das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Krankheitsprogression: nicht eingeschlossen

Das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression wurden in der Studie ALCYONE definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß der Definition der internationalen Myelom Arbeitsgruppe (IMWG [27,28]). Diese Einstufung basiert ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und auf Laborparametern, jedoch nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression in der vorliegenden Operationalisierung sind daher nicht patientenrelevant. Der pU stellt diese Endpunkte selbst auch nur zur Unterstützung dar und zieht sie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

- Ansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen und Dauer des Ansprechens: nicht eingeschlossen

Die Endpunkte Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens wurden in der ALCYONE Studie gemäß der IMWG-Kriterien erhoben [27,28]. Diese Einstufung beruht auf bildgebenden Verfahren und auf Laborparametern, jedoch nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Die genannten Endpunkte sind daher in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant. Der pU stellt diese Endpunkte selbst auch nur zur Unterstützung dar und zieht sie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

- Minimal Residual Disease (MRD)-Negativität: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt MRD-Negativität wurde in der Studie ALCYONE operationalisiert als Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Randomisierung und vor Eintreten der Krankheitsprogression oder der nachfolgenden Myelomtherapie (Schwellenwerte 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6} Zellen). Der pU

argumentiert, dass es sich bei diesem Endpunkt um ein valides Surrogat für die Überlebenszeit von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom handle. Auch die EMA sähe die MRD-Negativität als einen intermediären Endpunkt, der richtig erhoben einen harten Endpunkt vorhersagen könne [29].

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Der pU legt keine Daten zur Validierung des Surrogatendpunktes vor und verweist selbst darauf, dass eine Validierung aufgrund fehlender Daten zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich ist. Auch die EMA verweist in ihrem Entwurf einer Leitlinie zur Verwendung des Endpunkts in Multiplen-Myelom-Studien darauf, dass der Endpunkt nur in Ausnahmefällen bei hohem bislang ungedecktem medizinischem Bedarf heranzuziehen sei und konfirmatorische Daten zum PFS und Gesamtüberleben ergänzend zu betrachten seien [29]. Die Bestimmung in der Studie ALCYONE erfolgt mittels Aspiration aus dem Knochenmark und einer nachfolgenden Zellzählung im Labor. Die Einstufung basiert daher nicht auf einer für den Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Der Endpunkt ist daher in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant. Der pU stellt den Endpunkt selbst auch nur zur Unterstützung dar und zieht ihn nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

- Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie wurde in der Studie ALCYONE definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Start der nachfolgenden Myelomtherapie oder bis zum Tod. Der pU argumentiert, die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie entspreche der Zeit bis zum Auftreten einer spürbaren oder drohend spürbaren Symptomatik.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts zielt primär auf die (drohende) spürbare Symptomatik der Patientinnen und Patienten ab. Diese wurde in der Studie ALCYONE direkt erhoben und bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Zudem wurde eine nachfolgende Myelomtherapie in der Studie ALCYONE erst nach dokumentiertem Progress eingesetzt. Die Bewertung eines Progresses basiert jedoch ausschließlich auf bildgebenden Verfahren sowie auf Laborparametern, jedoch nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik (siehe Endpunkt PFS). Die Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist daher nicht patientenrelevant.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über die EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf der die Patientin oder der Patient die Frage zu ihrem / seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der pU legt in seinem Dossier für die EQ-5D VAS Responderanalysen für die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung vor. Der pU zieht für seine Analysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung jeweils die Minimal important Difference (MID) von ≥ 7 und ≥ 10 Punkten heran. Die verwendeten MIDs waren in der Studie ALCYONE nicht präspezifiziert. Um die Validität dieser MIDs zu zeigen, bezieht sich der pU auf eine Arbeit von Hurst 1997 [30]. In dieser Arbeit wird jedoch eine MID für die EQ-5D VAS nicht untersucht. Daher kann sie nicht herangezogen werden, um die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu belegen. Daher werden die vom pU vorgelegten Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Nutzenbewertung werden Analysen auf Basis des MMRM eingeschlossen. Da diese Analysen für den primär relevanten 3. Datenschnitt nicht zur Verfügung stehen, wird auf die vorliegenden Analysen zum 1. Datenschnitt zurückgegriffen. Aus der MMRM-Auswertung werden die Ergebnisse zu Monat 12 herangezogen, da dies der letzte Zeitpunkt mit ausreichend hohem Rücklauf in beiden Behandlungsarmen ist. Grundsätzlich wäre hier eher eine Analyse angemessen, die den Verlauf des Gesundheitszustands über den gesamten Zeitraum der Studie berücksichtigt. Dies wäre mit dem vom pU definierten statistischen Modell möglich gewesen, Ergebnisse hierzu liegen aber nicht vor. Aus den vorliegenden Daten kann jedoch abgeschätzt werden, dass auch eine Analyse über den gesamten Zeitraum nicht zu einem statistisch signifikanten Ergebnis führen würde.

- Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30: eingeschlossen

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie ALCYONE mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen 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. 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 Erhöhung der Punktzahl entspricht einer Verbesserung in den Funktionsskalen und im allgemeinen Gesundheitszustand bzw. einer Verschlechterung in den Symptomskalen [31,32]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Entgegen dem Vorgehen des pU wird jedoch die Skala finanzielle Schwierigkeiten weder als Bestandteil der Symptomatik noch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingestuft und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU stellt in Modul 4 A zu diesen Endpunkten der Symptomatik Responderanalysen sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung dar. Der pU

zieht für seine Analysen jeweils eine MID ≥ 10 Punkten heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte als klinisch sinnvolle Operationalisierung einstuft und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie unter der Endpunktkategorie Morbidität beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Fragebogen enthält eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Der pU stellt in Modul 4 A zu diesen Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Responderanalysen sowohl für die Zeit bis zur Verbesserung als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung dar. Der pU zieht für seine Analysen jeweils eine MID ≥ 10 Punkten heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte als klinisch sinnvolle Operationalisierung eingestuft und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- Gesamtrate SUEs: eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs (aller Wirkstoffkomponenten sowie irgendeiner Wirkstoffkomponente): eingeschlossen
- Spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Der pU präsentiert in seinem Dossier folgende UEs von besonderem Interesse: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (nur im D-VMP-Arm), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Periphere Neuropathien (HLT), Blutungen (standardized MedDRA Query [SMQ]), Tumorlysesyndrom (SMQ) und Sekundärmalignome (unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens).

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung wurden in der relevanten Studie ALCYONE anhand der aufgetretenen Ereignisse auf Basis von Überlebenszeitanalysen und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Darüber hinaus können auch spezifische UEs 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 UEs ausgewählt:

- Periphere Neuropathien (HLT, UEs)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)
- Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)

Diese Auswahl stimmt zum Teil mit der des pU überein. Die vom pU darüber hinaus ausgewählten spezifischen UEs werden aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sind für die vorliegende Fragestellung relevant, allerdings ist die im Studienbericht dargestellte Operationalisierung nicht geeignet Infusionsreaktionen adäquat abzubilden. Blutungen, Tumorlysesyndrom und Sekundärmalignome traten in der Studie ALCYONE insgesamt nur selten auf bzw. zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in den Abschnitten 2.3.2 und 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.4.4). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

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

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daratumumab herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU ordnet die Studie ALCYONE der Evidenzstufe 1b zu. Auf Studienebene schätzt er das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als niedrig ein, ebenso bei den Endpunkten Gesamtüberleben und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3). Für alle weiteren Endpunkte stuft er die Ergebnisse als hoch verzerrt ein. Insgesamt geht der pU von einer sehr hohen Aussagekraft der Studie für die zu beantwortende Fragestellung aus. Aus Sicht des pU lässt sich aus der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie ALCYONE ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten.

Der Einschätzung zum endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial wird gefolgt, allerdings weichen die Begründungen teilweise von denen des pU ab (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Der Argumentation des pU zur Aussagekraft der Studie wird nicht gefolgt. Die Studie ALCYONE ist für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung mit Unsicherheit behaftet. Dies ist einerseits auf die nicht zulassungskonforme Anwendung von Bortezomib im Komparatorarm und andererseits auf die Unsicherheit bezüglich der eingeschlossenen Population im Hinblick auf ihre Eignung für eine ASZT zurückzuführen (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.3.2). Für die Studie ALCYONE ist daher in der Gesamtaussage maximal die Ableitung eines Anhaltspunktes für einen Zusatznutzen möglich.

2.7.8.2 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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet – basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studie ALCYONE zum 3. Datenschnitt – für Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtmortalität und einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Morbidität (basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten Fatigue und Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie). Bei den Nebenwirkungen leitet er einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich wesentliche Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Operationalisierung der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison eingesetzt.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison herangezogen.

2.7.9.3 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.

2.7.9.4 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 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Daratumumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, angewendet [4].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für die für ASZT nicht geeignete Patientenpopulation ein großer therapeutischer Bedarf an neuen Therapien, die bei gleichzeitig guter Verträglichkeit das Gesamtüberleben verlängern und die Lebensqualität verbessern beziehungsweise stabilisieren.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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

Schritt 1) Inzidenz des Plasmozytoms und der Plasmazellen-Neubildungen

Der pU legt für das Jahr 2018 eine Inzidenz der Erkrankungen zugrunde, die unter dem International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 Code C90 zusammengefasst sind (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen). Dazu zieht er die Prognosen der Neuerkrankungen des Robert Koch-Instituts (RKI) heran [33]. Es werden 7000 Neuerkrankungen für das Jahr 2018 prognostiziert. Da die Inzidenz der Altersgruppe der 0 bis 45-Jährigen sehr gering ist, verwendet der pU die prognostizierte Inzidenz für die erwachsene Patientengruppe.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom

Ausgehend von Daten mehrerer Landeskrebsregister der Jahre 2013 und 2014 ermittelt der pU einen Anteil der Erkrankung multiples Myelom (ICD-10 C90.0) an allen Erkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 von 97,3 % [34]. Es ergeben sich laut pU 6811 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Schritt 3) therapiebedürftige Patientinnen und Patienten

Patientinnen und Patienten mit Smouldering multiplem Myelom sind nicht Teil der Zielpopulation, da diese laut pU nicht behandelt werden. Der Anteil dieser Patientengruppe wird unter Verweis auf die Dossierbewertungen zu Pomalidomid und Carfilzomib mit einer

Spanne von 8 % bis 15 % quantifiziert [35-37]. Der pU ermittelt somit 5789 bis 6266 neu erkrankte therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Schritt 4) zum Therapiebeginn lebende Patientinnen und Patienten

Die Datenbasis für die Schätzung dieses Anteils bildet die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin, die Krankenkassendaten von circa 4 Millionen Versicherten aus 70 verschiedenen Krankenkassen enthält [17]. Es wurden anhand des ICD-10- Code C90.0 alle neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit der Diagnose multiples Myelom im stationären oder im ambulanten Bereich ermittelt. Die Analyse erfolgte in einem Analysezeitraum von 2013 bis 2014. Zur Prüfung, ob es sich um eine Erstdiagnose handelt, wurde ein individueller Vorbeobachtungszeitraum von 8 Quartalen gewählt.

Der pU berichtet, dass Patientinnen und Patienten, die nach der Diagnose und vor dem Start einer Therapie versterben, nicht der Zielpopulation zugerechnet werden. Dafür betrachtet er einen Zeitraum, der sich über das Quartal der Diagnose und dem sich anschließenden Quartal erstreckt. Aus der Ermittlung eines Anteils von 6,5 % dieser Patientengruppe aus der Krankenkassendaten-Analyse [17] resultieren 5413 bis 5859 Patienten und Patientinnen, die nicht zuvor versterben und eine Therapie beginnen können.

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

Der pU zieht für die Bestimmung dieses Anteils 2 Quellen heran:

Anhand der in Schritt 4) beschriebenen Krankenkassendaten-Analyse [17] werden Patientinnen und Patienten ermittelt, die innerhalb von 2 Jahren nach der Erstdiagnose therapiert wurden. Diese Gruppe unterteilt sich in 3 Untergruppen:

- a) Patientinnen und Patienten, die eine ASZT erhielten (identifiziert über die Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes: 5-411, 8-805 und 8-863)
- b) Patientinnen und Patienten, die keine ASZT erhielten, sondern eine medikamentöse Therapie (identifiziert über die Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation (ATC)-Codes: L01XX32, L01AA01; L01AA03, L01AA09, L04AX04, L04AX02 und die OPS-Codes: 6-001.9, 6-003.g, 8-542, 8-543, 8-544, 8-544.0)
- c) Patientinnen und Patienten, die nicht eindeutig zuzuordnen waren.

28,64 % erhielten eine ASZT, 55,2 % erhielten keine ASZT und 16,2 % waren nicht eindeutig zuzuordnen. Der pU entnimmt den Anteil von 55,2 % Patientinnen und Patienten, die keine ASZT erhalten und setzt diese den neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten gleich, die nicht für eine ASZT geeignet sind.

Die Analyse eines Marktforschungsinstituts [16] beruht auf Daten von 1246 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die sich im Jahr 2017 in einer 1. Therapielinie befanden und keine Erhaltungstherapie nach ASZT erhielten. Es erfolgte eine retrospektive Einschätzung der Ärzte über die Eignung für eine ASZT dieser Patientinnen und Patienten. Diese unterteilten

sich daraufhin in Patientengruppe a), die für eine ASZT geeignet war (22,7 %), b), die für eine ASZT ungeeignet war (73,1 %) und c), die nicht eindeutig bestimmbar war (4,2 %).

Der pU entnimmt einen Anteil von 73,1 % Patientinnen und Patienten, die nicht für eine ASZT geeignet sind.

Auf Basis der Anteilswerte beider Quellen legt der pU für die weitere Berechnung der Zielpopulation einen Mittelwert von 64,15 % zugrunde. Es resultieren 3472 bis 3758 neu erkrankte therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind.

Mit einem GKV-Anteil von 87,3 % [38,39] ermittelt der pU abschließend 3031 bis 3281 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende methodische Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

zu Schritt 3) Der pU schließt sämtliche Patientinnen und Patienten mit Smouldering multiplem Myelom aus der Basispopulation aus. Damit sind auch diejenigen nicht berücksichtigt, die durch Progression zu einem späteren Zeitpunkt behandlungsbedürftig werden. Der pU diskutiert nicht, ob Patientinnen und Patienten, die erst im Krankheitsverlauf behandlungsbedürftig werden, den Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom laut Anwendungsgebiet zugerechnet werden könnten.

zu Schritt 4) Es ist bei der Krankenkassendaten-Analyse unklar, aus welchem Grund die verstorbenen Patientinnen und Patienten im selben beziehungsweise anschließenden Quartal der Diagnose keine Therapie erhalten haben. Es kann nicht abschließend geklärt werden, ob sie für eine Therapie infrage gekommen wären.

zu Schritt 5) Die nicht zuzuordnende Patientengruppe (16,2 %) aus der Krankenkassendaten-Analyse ist recht groß, sodass diese bei der Bestimmung der Anteile ausgeschlossen werden sollte.

Bei der Marktforschungsanalyse bleibt offen, aus welchem Grund sämtliche Patientinnen und Patienten in einer Erhaltungstherapie im Anschluss an eine ASZT nicht berücksichtigt wurden. Dadurch fehlt die Patientengruppe, die im selben Jahr eine ASZT und eine Erhaltungstherapie erhält und Teil der Grundgesamtheit wäre. Zudem unterscheidet sich die Altersstruktur der Patienten und Patientinnen mit einer 1. Therapielinie in der vorliegenden Analyse zu der der neu diagnostizierten Patientengruppe mit ICD-10 Code C90 des Zentrums für Krebsregisterdaten [40]. Die Analyse weist deutlich weniger Patientinnen und Patienten auf, die älter als 75 Jahre sind und deutlich mehr, deren Alter zwischen 65 bis 74 Jahren liegt. Daher ist der Anteilswert mit Unsicherheit verbunden.

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU den Mittelwert dieser Anteilswerte und nicht eine Spanne der Anteilswerte für seine weitere Berechnung zugrunde legt.

Insgesamt ist bei der ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen. Zum einen sind die Patientinnen und Patienten mit Smouldering multiplen Myelom, die im Betrachtungsjahr therapiebedürftig werden, nicht berücksichtigt. Zum anderen ist nicht abschließend geklärt, ob Patientinnen und Patienten, die innerhalb desselben beziehungsweise anschließenden Quartals der Diagnose versterben, zuvor für eine Therapie infrage kämen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet eine jährliche Steigerungsrate von durchschnittlich 0,38 % bis 1,32 %. Dazu dienen ihm die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI [40]. Er weist auf die Unsicherheit dieser Berechnung hin.

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.

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

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

Der G-BA hat für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, ursprünglich folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Abschnitte 2.2 und 2.7.1):

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

Der pU stellt die Kosten für Daratumumab als Kombinationstherapie und für alle zweckmäßigen Vergleichstherapien dar.

Für Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison berechnet der pU Kosten für 2 verschiedene Behandlungsschemata (VISTA und GIMEMA). Die Bewertung erfolgt

ausschließlich für das Behandlungsschema aus der Fachinformation (VISTA), auch wenn im Versorgungsalltag zusätzlich andere Behandlungsschemata zur Anwendung kommen [5].

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason von einer kontinuierlichen Therapie aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben [41], wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Die Behandlungszeiträume der Wirkstoffe der Kombinationstherapie von Daratumumab sind unterschiedlich. Daratumumab kann nach kombinierter Gabe weiterhin als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression laut Fachinformation verabreicht werden [4]. Der pU berücksichtigt die kontinuierliche Gabe differenziert für das 1. Behandlungsjahr und das Folgejahr. Die Behandlungsdauer der Kombinationspartner ist laut Fachinformation begrenzt [4]. Dies berücksichtigt der pU korrekt bei der Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer. Für den Kombinationspartner von Bortezomib rechnet der pU alle Gaben dem 1. Jahr zu. Die letzte Dosis fällt für diesen Wirkstoff allerdings im Folgejahr an.

Die Behandlungszeiträume für die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison und Thalidomid + Melphalan + Prednison sind laut Fachinformation ebenfalls begrenzt [5,42]. Diese werden nicht getrennt nach dem 1. Jahr und Folgejahr ausgewiesen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,5,41,42].

Der Verbrauch der Wirkstoffe Bortezomib, Melphalan (in den Kombinationstherapien mit Daratumumab sowie Bortezomib) und Prednison (in den Kombinationstherapien mit Daratumumab und Bortezomib) richtet sich nach der Körperoberfläche. Der Verbrauch von Daratumumab richtet sich nach dem Körpergewicht, ebenfalls von Melphalan sowie Prednison (beide jeweils in der Kombinationstherapie mit Thalidomid). Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [43].

Für Melphalan und Prednison (jeweils in der Kombination mit Daratumumab beziehungsweise Bortezomib) kann mit einer kleineren Packung am Ende der Behandlungszeit ein geringerer Verwurf erreicht werden als vom pU ermittelt.

Der pU berechnet für Dexamethason (in der Kombinationstherapie mit Lenalidomid) einen Verwurf, obwohl eine kontinuierliche Therapie angenommen wird.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben den Stand der Lauer-Tabaxe vom 15.09.2018 wieder.

Für Dexamethason berechnet der pU keinen Herstellerrabatt. Alle anderen Angaben sind korrekt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berechnet Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen von Daratumumab und Bortezomib und beruft sich auf den Beschluss des G-BA zu Daratumumab aus dem Jahr 2018 [44]. Für Bortezomib stellt er diese Kosten nicht differenziert nach dem 1. Behandlungs- und Folgejahr dar.

Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen sind korrekt, sind jedoch bei den Jahrestherapiekosten nicht aufgeführt.

Aus den Fachinformationen lassen sich weitere notwendige Leistungen entnehmen, wie z. B. die Prämedikation bei Daratumumab [4].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison pro Patientin und Patient mit 195 972,05 € im 1. Behandlungsjahr und 79 057,42 € im Folgejahr. Die Angaben enthalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die Kosten sind für das 1. Behandlungsjahr überschätzt. Dies resultiert hauptsächlich daraus, dass der pU die gesamte Behandlungsdauer von Bortezomib dem 1. Behandlungsjahr zurechnet. Die gesamte Behandlungsdauer von Bortezomib geht jedoch über 1 Jahr hinaus, sodass ein Anteil der Kosten im Folgejahr anfällt. Dementsprechend sind die Kosten des Folgejahres unterschätzt.

Die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapien von Bortezomib beziehungsweise Thalidomid beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind insgesamt überschätzt. Dies resultiert daraus, dass der pU die Jahrestherapiekosten für Behandlungszeiträume darstellt, die länger als 1 Jahr sind. Es wäre eine getrennte Darstellung nach dem 1. Behandlungsjahr und Folgejahr notwendig.

Die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie von Lenalidomid beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind in der Größenordnung plausibel.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe vernachlässigt der pU in der Darstellung zu den Jahrestherapiekosten.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine konkreten Angaben zu den Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist bei der ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen. Zum einen sind die Patientinnen und

Patienten mit Smouldering multiplen Myelom, die im Betrachtungsjahr therapiebedürftig werden, nicht berücksichtigt. Zum anderen ist nicht abschließend geklärt, ob Patientinnen und Patienten, die innerhalb desselben beziehungsweise anschließenden Quartals der Diagnose versterben, zuvor für eine Therapie infrage kämen.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Sie sind für die Kombinationstherapien von Daratumumab, Bortezomib sowie Thalidomid überschätzt. Es wäre eine vollständig getrennte Darstellung der Kosten nach dem 1. Behandlungsjahr und Folgejahr notwendig. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten der Kombinationstherapie von Lenalidomid sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU vernachlässigt bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	3031 bis 3281	Insgesamt ist bei der ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen. Zum einen sind die Patientinnen und Patienten mit Smouldering multiplen Myelom, die im Betrachtungsjahr therapiebedürftig werden, nicht berücksichtigt. Zum anderen ist nicht abschließend geklärt, ob Patientinnen und Patienten, die innerhalb desselben beziehungsweise anschließenden Quartals der Diagnose versterben, zuvor für eine Therapie infrage kämen.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^a	Kommentar
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	1. Behandlungsjahr: 195 972,05 Folgejahr: 79 057,42	Die Arzneimittelkosten sind im 1. Behandlungsjahr überschätzt und im Folgejahr unterschätzt, da ein Anteil der Kosten des 1. Behandlungsjahres dem Folgejahr zuzurechnen ist. Der pU vernachlässigt bei den Jahrestherapiekosten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe.
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison		80 631,13	Die Arzneimittelkosten pro Jahr sind überschätzt, da sich die Kosten auf Behandlungszeiträume beziehen, die länger als 1 Jahr sind. Es wäre eine getrennte Darstellung nach dem 1. Behandlungsjahr und Folgejahr notwendig.
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison		17 355,60 bis 34 782,18	Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, bei der Kombinationstherapie von Bortezomib zusätzlich für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe.
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		99 084,50	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Indikationen:

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

Darzalex ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden und eine Ausrüstung zur Wiederbelebung ist vorzuhalten. Die Anwendung des Arzneimittels ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels. Darzalex enthält Natrium, dies ist bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen. Es wird als intravenöse Infusion nach entsprechender Verdünnung mit 16 mg/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 AB0/Rh(D)-kompatibles Erythrozytenkonzentrat geben.*
- *Daratumumab weist eine ähnliche Elimination wie andere endogene IgG auf, wodurch eine hepatische/renale Metabolisierung wenig wahrscheinlich ist.*
- *Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu drei Monate nach Therapieende eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode anwenden.*
- *Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab in die Muttermilch übertritt und Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat; daher Nutzen-Risiko basierte Entscheidung erforderlich.*
- *Zu Überdosierungen liegen keine Erfahrungen vor, es ist kein spezifisches Antidot bekannt.“*

5 Literatur

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

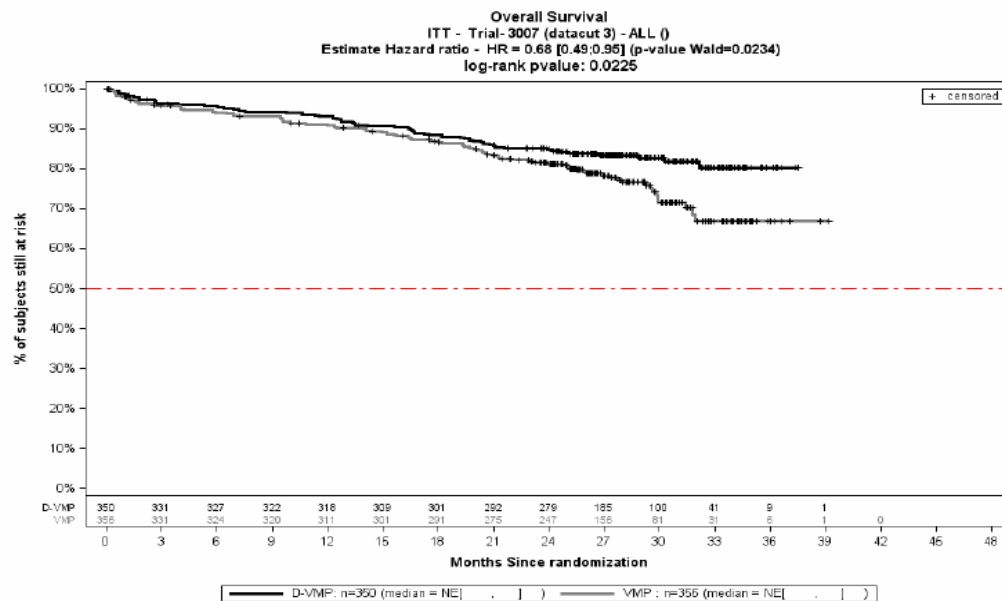
1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom): zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/402/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. Janssen. Darzalex 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Janssen. Velcade 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. European Medicines Agency. Darzalex: European public assessment report; variation EMA/CHMP/599644/2018 [online]. 26.07.2018 [Zugriff: 15.11.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23(15): 3412-3420.
8. 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>.
9. Janssen Research & Development. A study of VELCADE (bortezomib) melphalan-prednisone (VMP) compared to daratumumab in combination with VMP (D-VMP), in participants with previously untreated multiple myeloma who are ineligible for high-dose therapy (Asia Pacific region): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.10.2018 [Zugriff: 05.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03217812>.
10. European Medicines Agency. Extension of indication variation assessment report CHMP and PRAC joint assessment report and assessment of responses to Request for Supplementary Information: Darzalex [unveröffentlicht]. 2018.
11. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(Suppl 4): iv52-iv61.

12. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wasch R, D'Agostino M et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* 2018; 32(8): 1697-1712.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Multiples Myelom: Leitlinie [online]. 05.2018 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>.
14. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, Wasch R, Giaccone L, Auner HW et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica* 2018; 103(2): 197-211.
15. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [noch nicht veröffentlicht]. 2018: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/402>].
16. O.I.s. Oncology Information Service; Projekt: Analyse neu diagnostizierter Patienten mit Multiplem Myelom zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGBV; TherapieMonitor Multiples Myelom. 2018.
17. Xcenda. Analyse von neudiagnostizierten Patienten mit Multiplen Myelom anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Endbericht Version 1.2. 2018.
18. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012; 26(4): 595-608.
19. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008; 112(5): 1593-1599.
20. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(34): 5101-5109.
21. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116(23): 4745-4753.
22. Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. Velcade, melphalan, prednisone and thalidomide versus velcade, melphalan, prednisone in multiple myeloma patients: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.09.2017 [Zugriff: 15.11.2018]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01063179>.

23. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Gutierrez N, Teruel AI, De Paz R et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 934-941.
24. Mateos MV, Bringhen S, Richardson PG, Lahuerta JJ, Larocca A, Oriol A et al. Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Haematologica* 2014; 99(6): 1114-1122.
25. PETHEMA Foundation. GEM05 for patients with multiple myeloma more than 65 years old: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.09.2011 [Zugriff: 15.11.2018]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00443235>.
26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Multiples Myelom: Systemtherapie; Protokolle [online]. 05.2018 [Zugriff: 29.10.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
27. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467-1473.
28. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117(18): 4691-4695.
29. European Medicines Agency. Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies: draft [online]. 26.07.2018 [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf.
30. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997; 36(5): 551-559.
31. Eortc Data Center. EORTC QLQ-C30 scoring manual. 2001.
32. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
33. RKI. Robert Koch Institut: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID); Krebs in Deutschland 2013/2014; 11. Ausgabe 2017. 2017.
34. Janssen-Cilag. Janssen: Berechnung der Zielpopulation. 2018.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-42 [online]. 23.12.2015 [Zugriff: 18.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 351). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib (multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G16-11 [online]. 27.10.2016 [Zugriff: 27.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 452). URL: https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-16 [online]. 25.02.2016 [Zugriff: 25.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 367). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
38. BMG. Bundesministerium für Gesundheit: Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln [online]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>.
39. Destatis. Statistisches Bundesamt: 2017; Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 21.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
40. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
41. Celgene Europe. Fachinformation REVLIMID Hartkapseln; Stand: Juni 2018. 2018.
42. Celgene Europe. Fachinformation Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln; Stand: Februar 2018. 2018.
43. Destatis. Statistisches Bundesamt: Mikrozensus; Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.
44. 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 (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 02.2018.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten – Gesamtpopulation (sofern verfügbar)



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus der Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

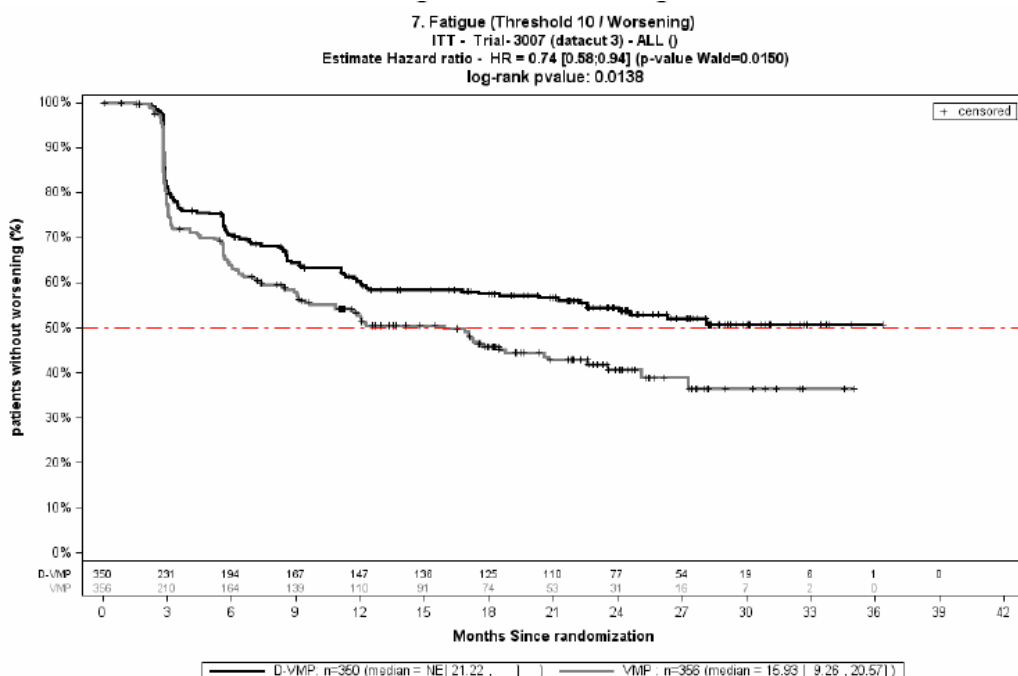


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

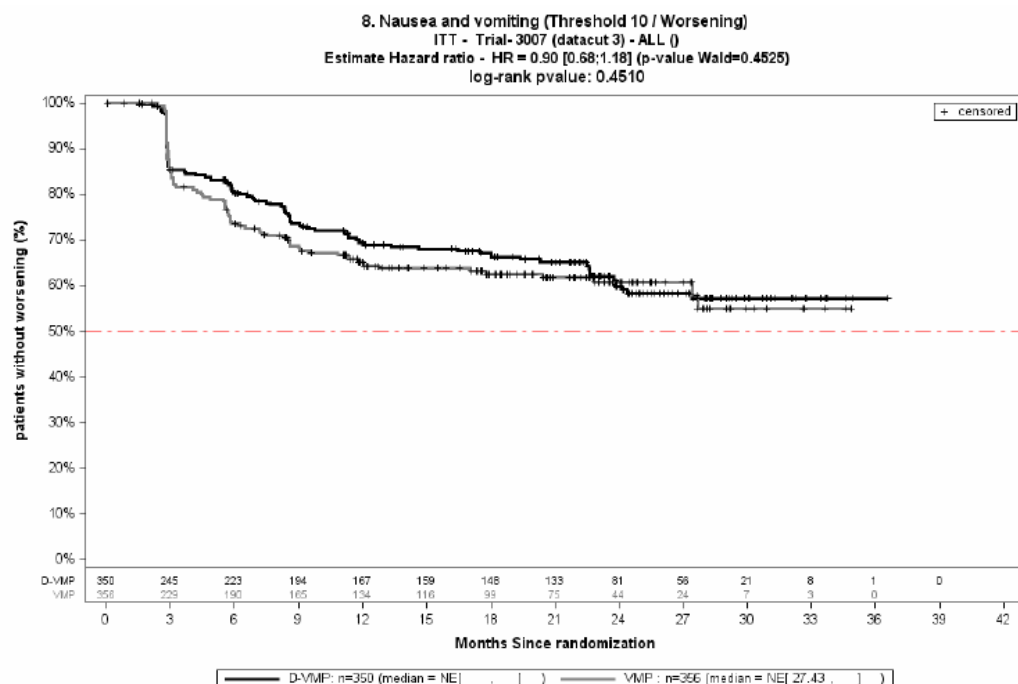


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

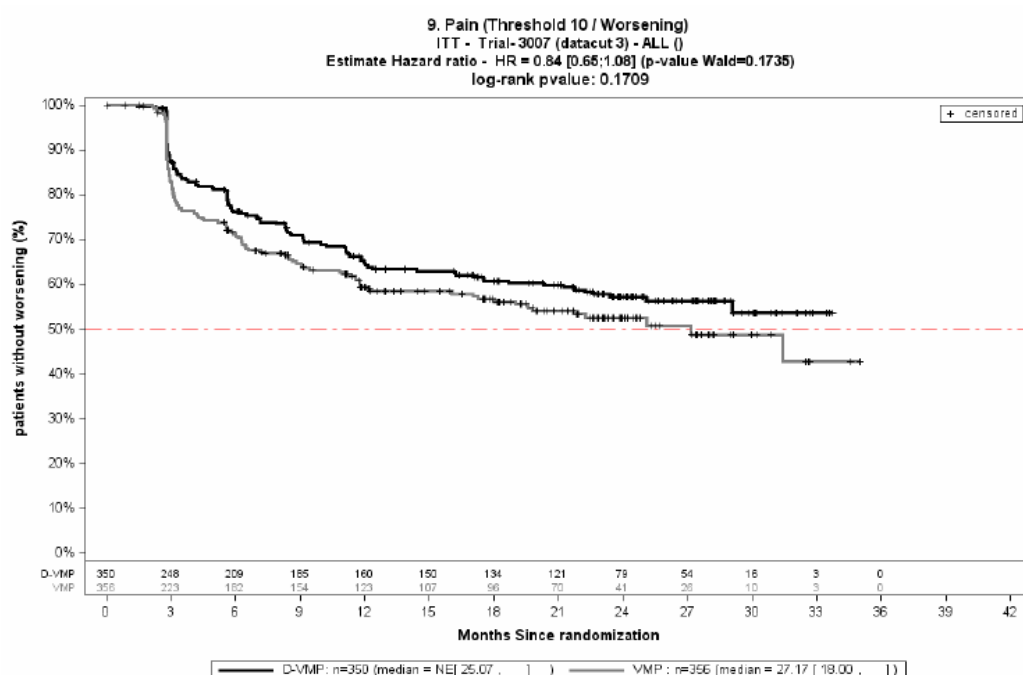


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

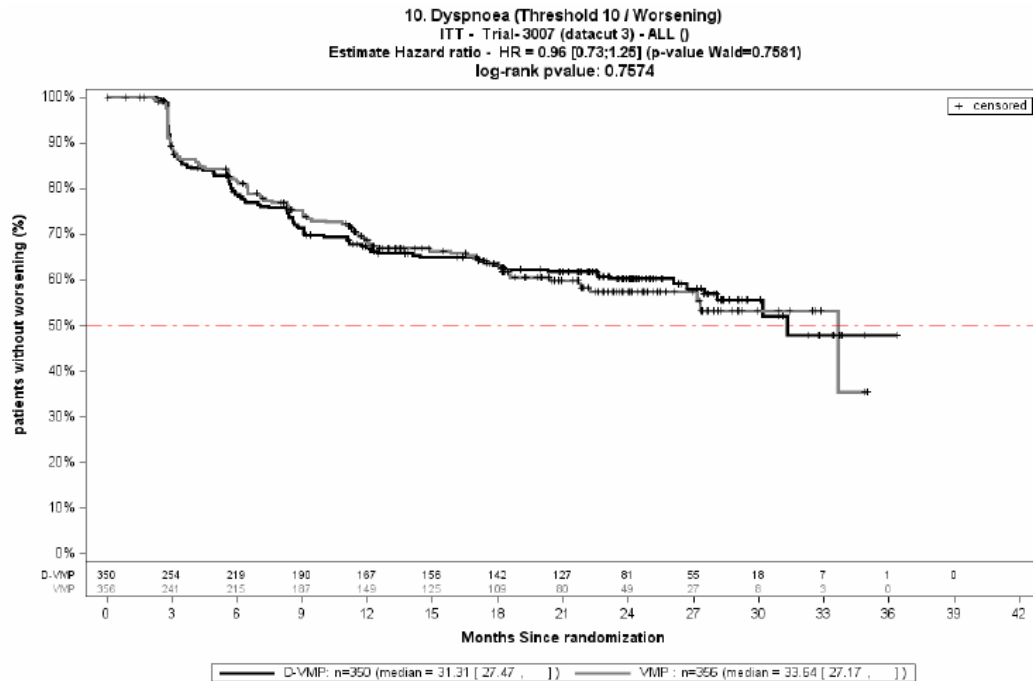


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

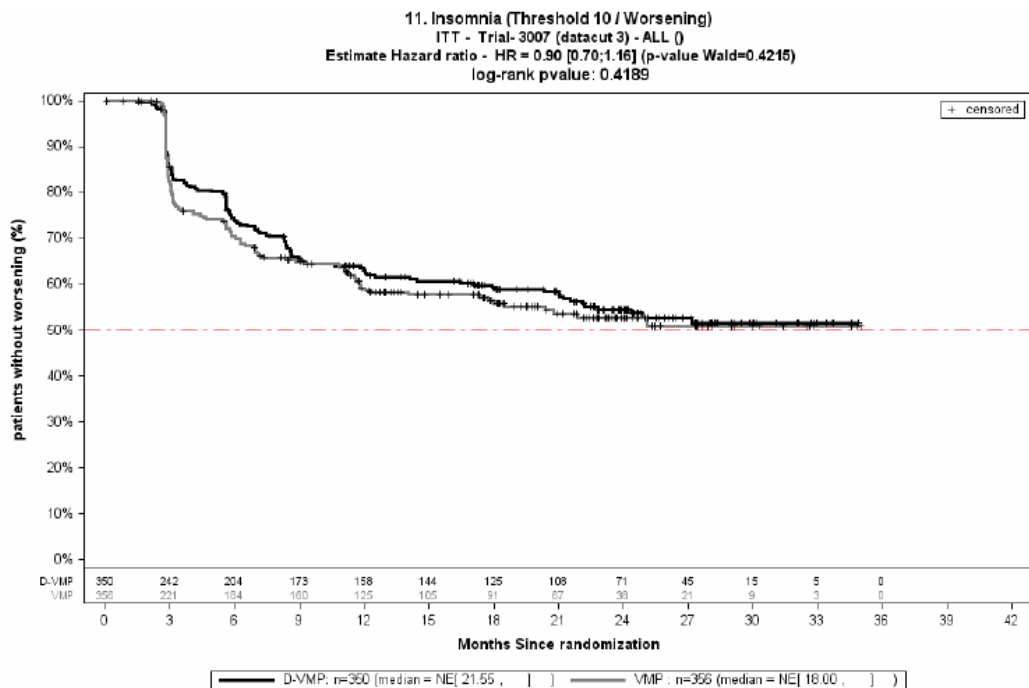


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

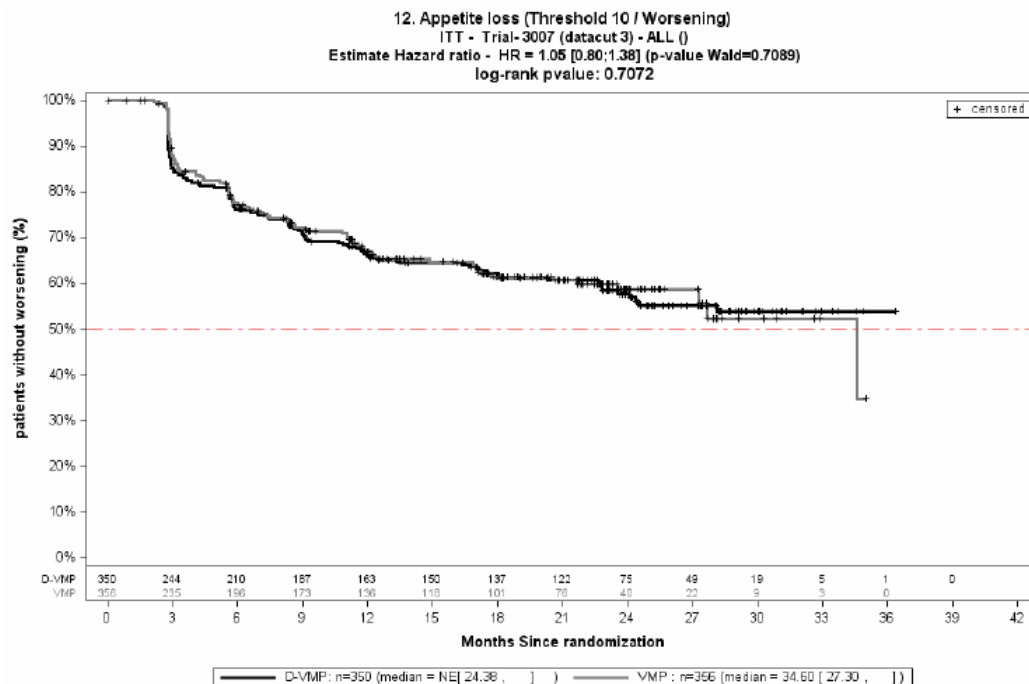


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

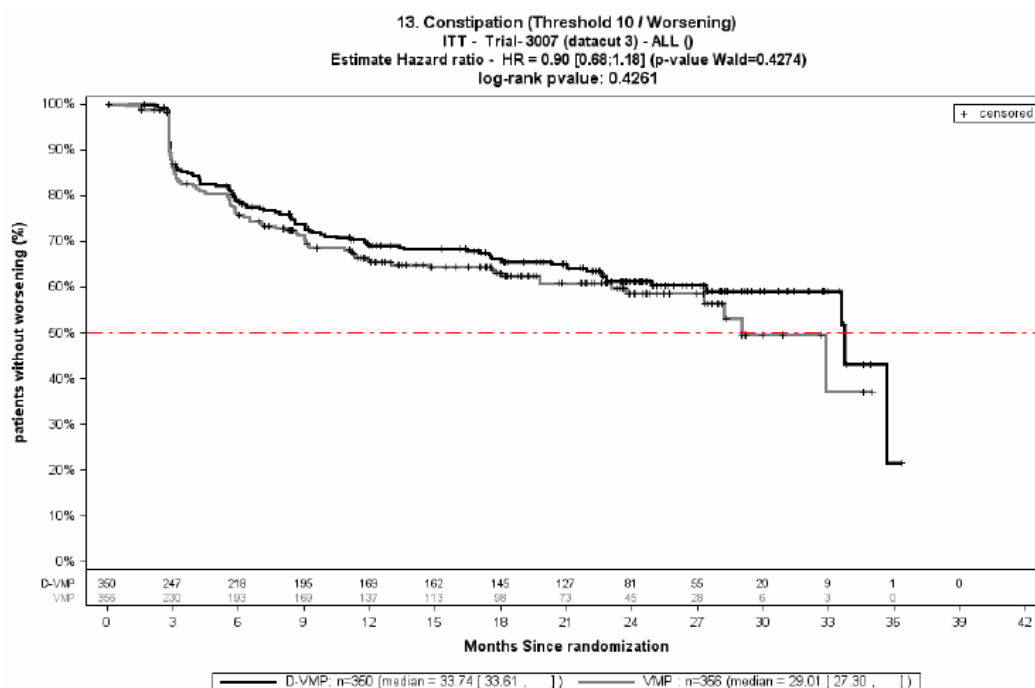


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

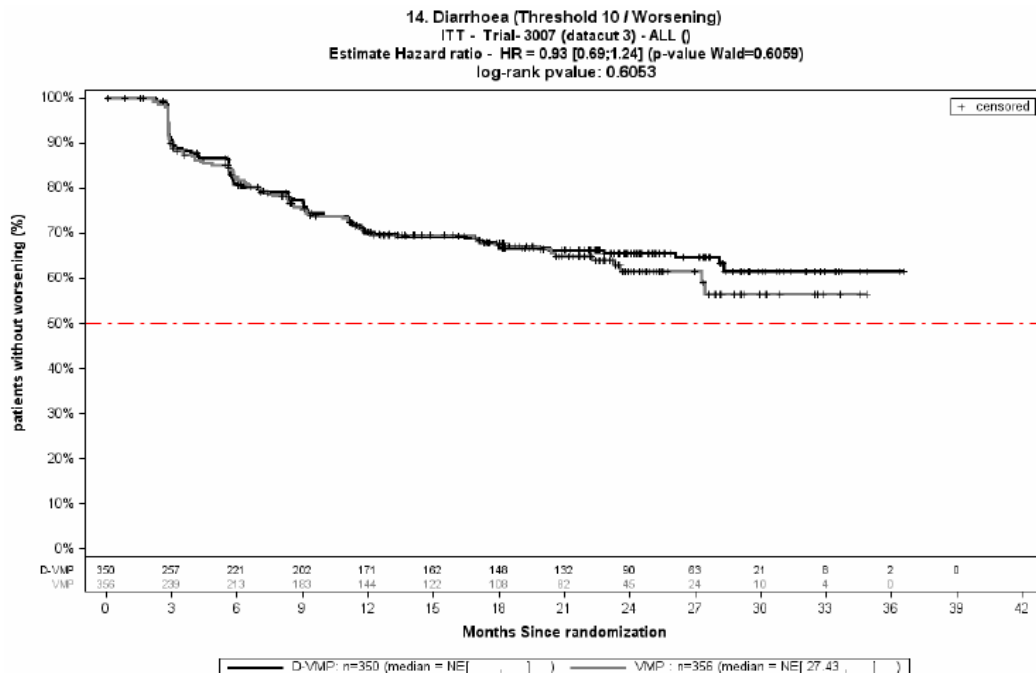


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

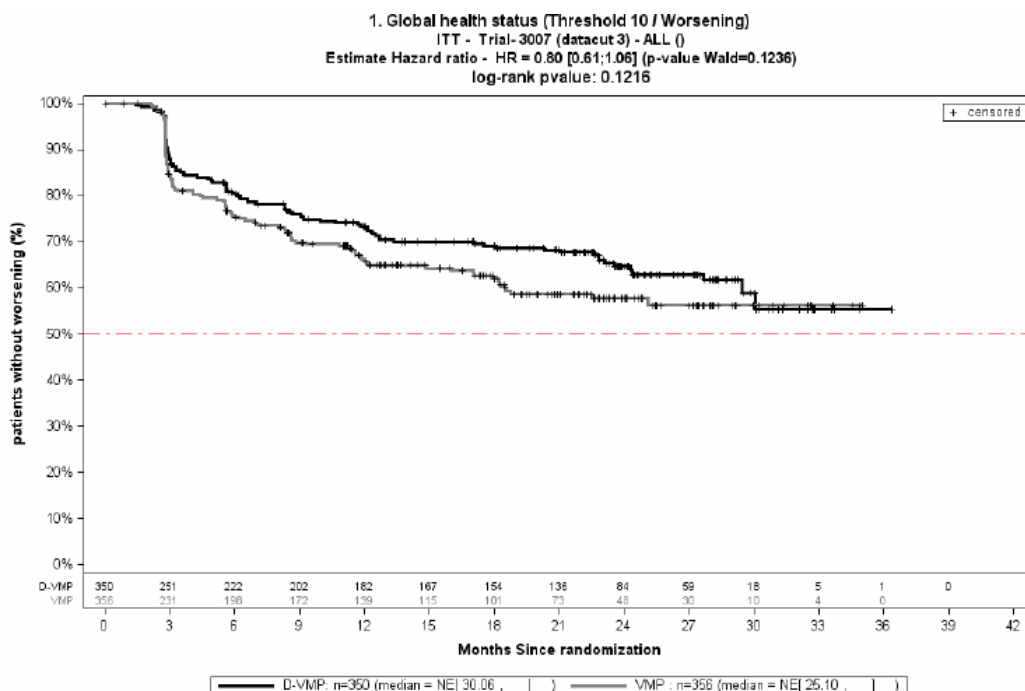


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

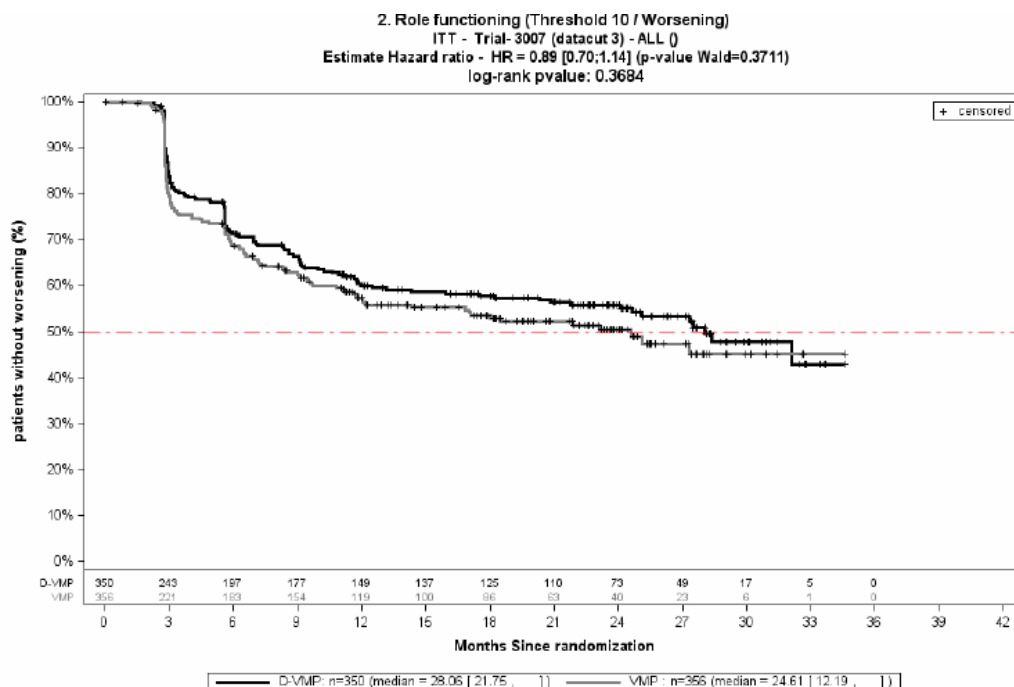


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

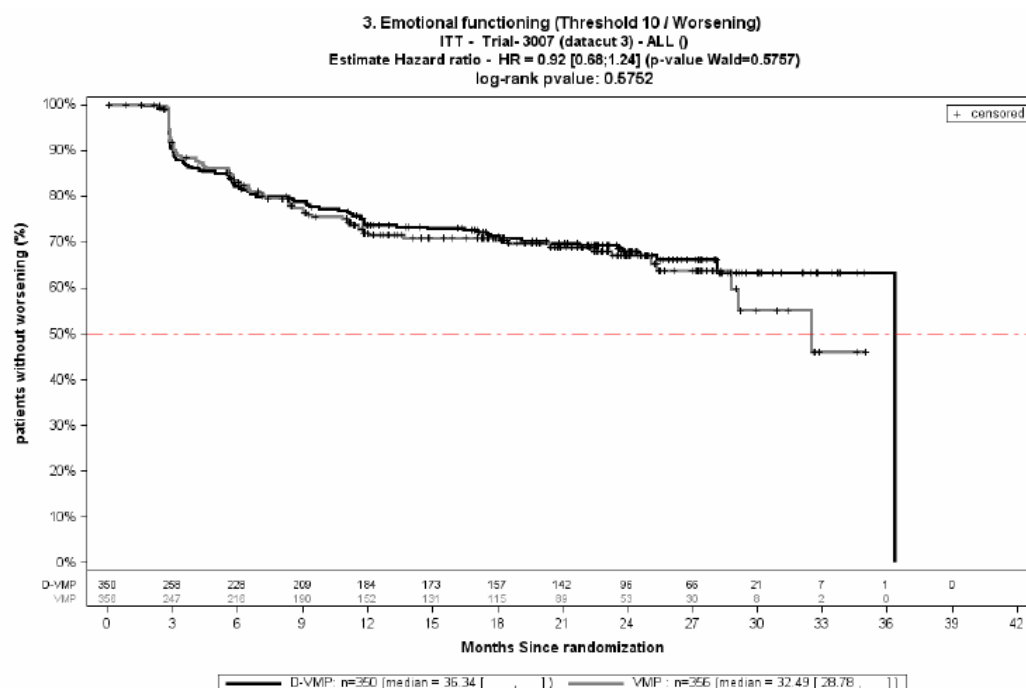


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

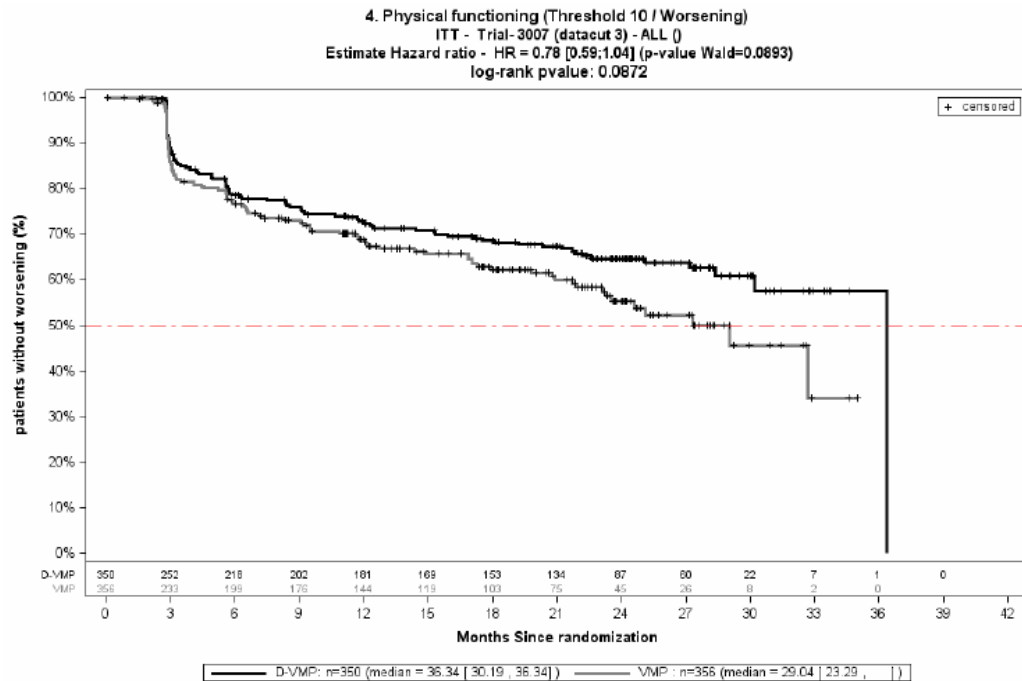


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

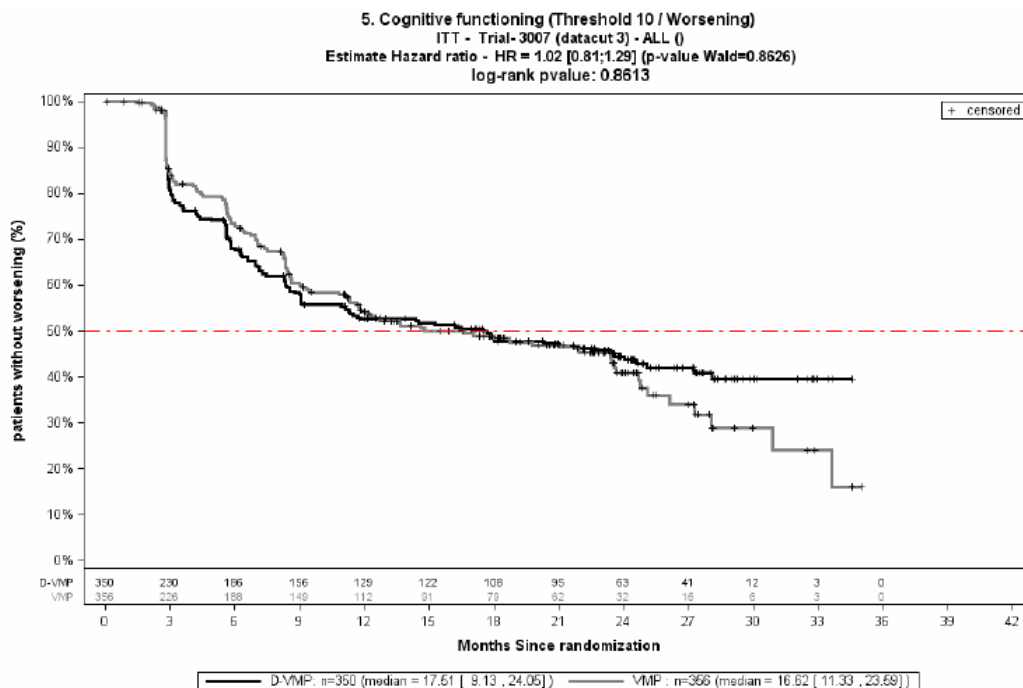


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

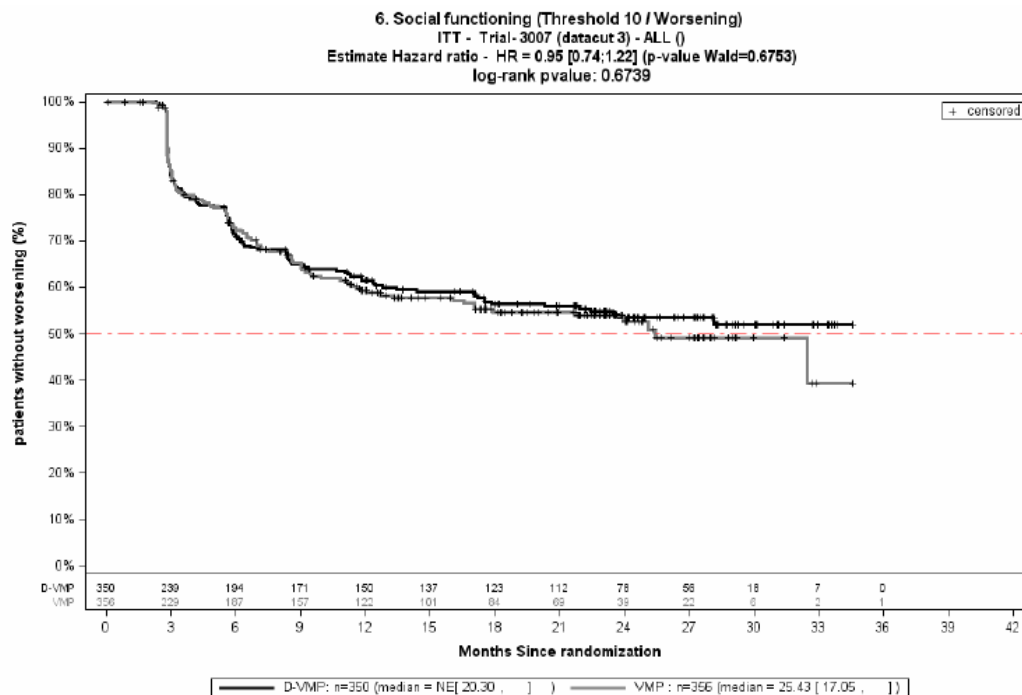


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

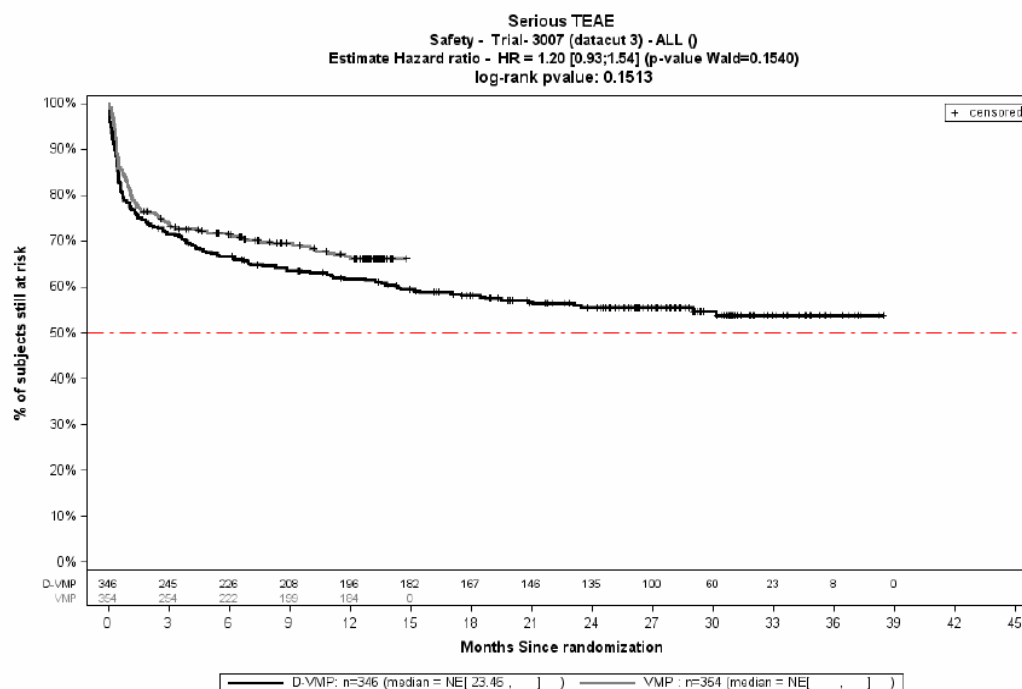


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

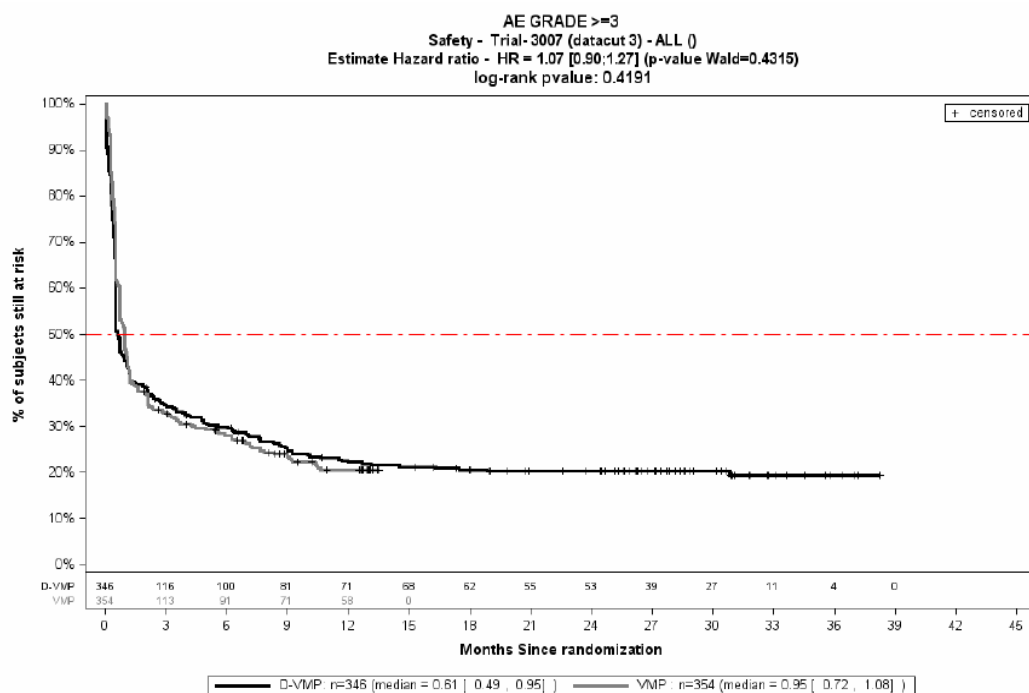


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

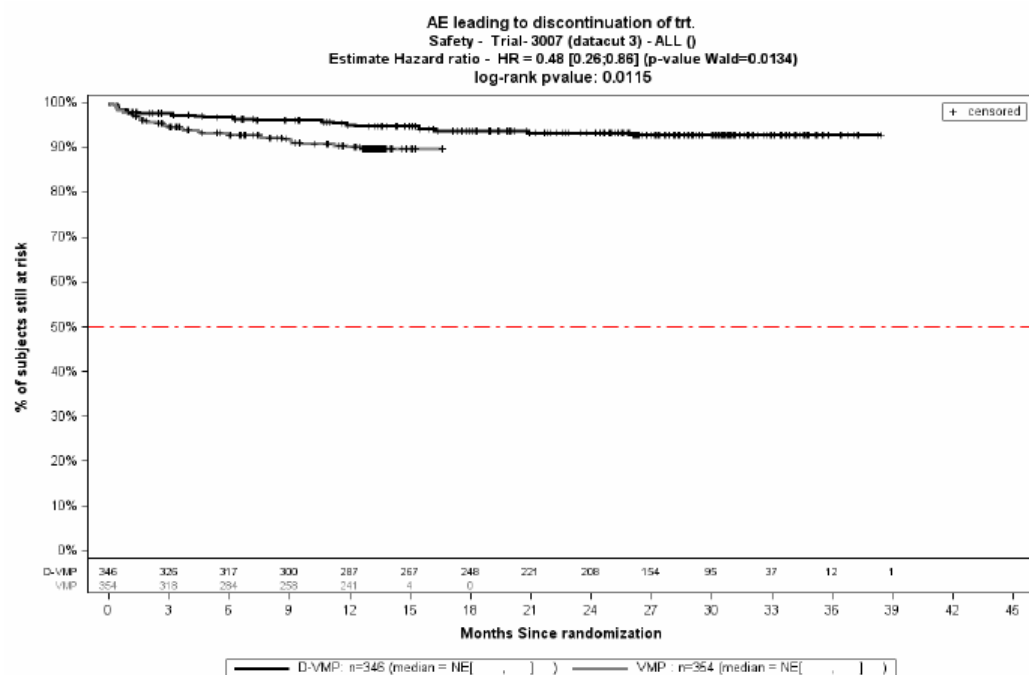


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs, Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

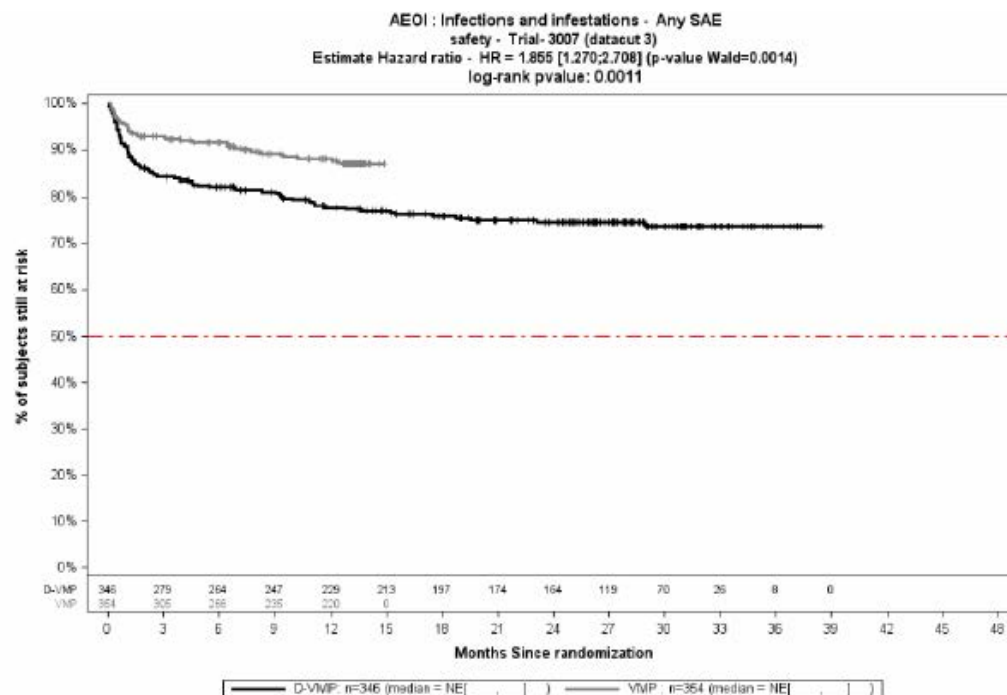


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

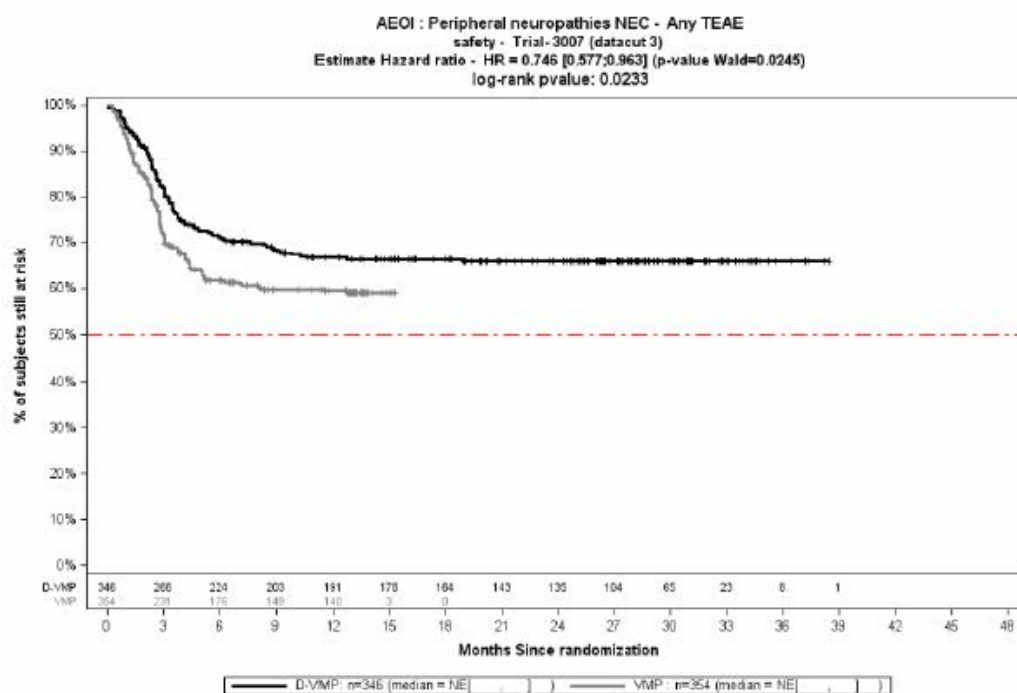


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathien (UEs), Studie ALCYONE (3. Datenschnitt, 12.06.2018)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen – Gesamtpopulation

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
ALCYONE, 3. Datenschnitt (12.06.2018)		
Gesamtrate UEs	335 (96,8)	342 (96,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	254 (73,4)	269 (76,0)
Neutropenie	173 (50,0)	186 (52,5)
Thrombozytopenie	171 (49,4)	190 (53,7)
Anaemie	104 (30,1)	132 (37,3)
Leukopenie	47 (13,6)	53 (15,0)
Lymphopenie	38 (11,0)	36 (10,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	249 (72,0)	170 (48,0)
Infektion der oberen Atemwege	100 (28,9)	49 (13,8)
Bronchitis	62 (17,9)	27 (7,6)
Pneumonie	58 (16,8)	17 (4,8)
virale Infektion der oberen Atemwege	44 (12,7)	23 (6,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	204 (59,0)	184 (52,0)
Fieber	87 (25,1)	74 (20,9)
Oedem peripher	65 (18,8)	39 (11,0)
Ermuedung	57 (16,5)	51 (14,4)
Asthenie	43 (12,4)	43 (12,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	195 (56,4)	192 (54,2)
Diarrhoe	91 (26,3)	87 (24,6)
Uebelkeit	74 (21,4)	76 (21,5)
Verstopfung	63 (18,2)	65 (18,4)
Erbrechen	59 (17,1)	55 (15,5)
Erkrankungen des Nervensystems	171 (49,4)	181 (51,1)
Periphere sensorische Neuropathie	98 (28,3)	122 (34,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	149 (43,1)	116 (32,8)
Rückenschmerz	54 (15,6)	42 (11,9)
Arthralgie	36 (10,4)	22 (6,2)
Schmerz in einer Extremität	36 (10,4)	22 (6,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
ALCYONE, 3. Datenschnitt (12.06.2018)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	140 (40,5)	74 (20,9)
Husten	61 (17,6)	27 (7,6)
Dyspnoe	43 (12,4)	16 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	129 (37,3)	125 (35,3)
Appetit vermindert	40 (11,6)	46 (13,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	90 (26,0)	97 (27,4)
Ausschlag	31 (9,0)	39 (11,0)
Gefaesserkrankungen	87 (25,1)	52 (14,7)
Hypertonie	40 (11,6)	11 (3,1)
Untersuchungen	68 (19,7)	75 (21,2)
Psychiatrische Erkrankungen	67 (19,4)	61 (17,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	66 (19,1)	38 (10,7)
Herzerkrankungen	54 (15,6)	40 (11,3)
Augenerkrankungen	44 (12,7)	29 (8,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	41 (11,8)	39 (11,0)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise 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 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
ALCYONE. 3. Datenschnitt (12.06.2018)		
Gesamtrate SUEs	151 (43,6)	115 (32,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	83 (24,0)	42 (11,9)
Pneumonie	38 (11,0)	11 (3,1)
Bronchitis	9 (2,6)	2 (0,6)
Infektion der unteren Atemwege	9 (2,6)	3 (0,8)
Infektion der oberen Atemwege	7 (2,0)	3 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (6,4)	12 (3,4)
Herzerkrankungen	19 (5,5)	16 (4,5)
Herzversagen	2 (0,6)	8 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (4,9)	10 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (4,6)	19 (5,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikation	16 (4,6)	9 (2,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (4,3)	21 (5,9)
Anaemie	6 (1,7)	9 (2,5)
febrile Neutropenie	2 (0,6)	7 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (4,3)	16 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (3,8)	5 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1,4)	10 (2,8)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise 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 24: Häufige UEs CTCAE $\geq$ Grad 3 (in der SOC oder im PT $\geq$ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
ALCYONE. 3. Datenschnitt (12.06.2018)		
Gesamtrate UEs CTCAE-Grad $\geq$ 3	274 (79,2)	276 (78,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	210 (60,7)	219 (61,9)
Neutropenie	138 (39,9)	138 (39,0)
Thrombozytopenie	120 (34,7)	134 (37,9)
Anaemie	59 (17,1)	70 (19,8)
Leukopenie	28 (8,1)	30 (8,5)
Lymphopenie	27 (7,8)	22 (6,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	88 (25,4)	52 (14,7)
Pneumonie	44 (12,7)	14 (4,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (12,7)	43 (12,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32 (9,2)	28 (7,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (8,4)	25 (7,1)
Erkrankungen der Atmenwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (8,4)	15 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (6,9)	27 (7,6)
Untersuchungen	20 (5,8)	19 (5,4)
Gefaesserkrankungen	20 (5,8)	8 (2,3)
Herzerkrankungen	18 (5,2)	15 (4,2)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch (aller Wirkstoffkomponenten) führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
ALCYONE, 3. Datenschnitt (12.06.2018)		
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch (aller Wirkstoffkomponenten) führten	22 (6,4)	33 (9,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,4)	6 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (0,9)	4 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,3)	4 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,3)	13 (3,7)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0)	6 (1,7)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Ergebnisse der Studie ALCYONE, Teilpopulation (ASZT-Nichteignung)

Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Teilpopulation [ASZT-Nichteignung]^a)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	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 ^b
ALCYONE, 3. Datenschnitt (12.06.2018)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	273	n. e. [28,9; n. b.] 53 (19,4)	270	26,9 [21,2; 31,9] 69 (25,6)	0,71 [0,50; 1,02]; 0,063
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
keine verwertbaren Daten ^c					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^d					
Fatigue	273	n. e. [12,3; n. b.] 100 (36,6)	270	12,3 [9,0; 20,6] 109 (40,4)	0,79 [0,60; 1,04]; 0,094
Übelkeit und Erbrechen	273	n. e. [23,8; n. b.] 88 (32,2)	270	n. e. [27,4; n. b.] 77 (28,5)	0,95 [0,70; 1,29]; 0,735
Schmerz	273	n. e. [25,1; n. b.] 87 (31,9)	270	27,2 [12,1; n. b.] 91 (33,7)	0,81 [0,60; 1,09]; 0,163
Dyspnoe	273	30,2 [26,7; n. b.] 86 (31,5)	270	33,6 [21,8; n. b.] 80 (29,6)	0,93 [0,68; 1,26]; 0,635
Schlaflosigkeit	273	n. e. [21,6; n. b.] 93 (34,1)	270	n. e. [11,8; n. b.] 92 (34,1)	0,82 [0,61; 1,10]; 0,183
Appetitlosigkeit	273	n. e. [22,8; n. b.] 92 (33,7)	270	27,7 [27,3; n. b.] 75 (27,8)	1,18 [0,87; 1,61]; 0,290
Obstipation	273	33,7 [33,7; n. b.] 82 (30,0)	270	29,0 [19,8; n. b.] 82 (30,4)	0,83 [0,60; 1,13]; 0,229
Diarrhö	273	n. e. 70 (25,6)	270	27,4 [23,6; n. b.] 73 (27,0)	0,82 [0,59; 1,15]; 0,254

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Teilpopulation [ASZT-Nichteignung]a) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	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 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^d					
allgemeiner Gesundheitszustand	273	n. e. [29,5; n. b.] 81 (29,7)	270	n. e. 75 (27,8)	0,97 [0,70; 1,33]; 0,836
Rollenfunktion	273	27,4 [18,2; n. b.] 101 (37,0)	270	27,3 [12,0; n. b.] 93 (34,4)	0,95 [0,71; 1,26]; 0,719
emotionale Funktion	273	36,3 [n. b.; n. b.] 74 (27,1)	270	32,5 [28,8; n. b.] 66 (24,4)	0,98 [0,70; 1,37]; 0,892
körperliche Funktion	273	36,3 [n. b.; n. b.] 73 (26,7)	270	32,7 [21,9; n. b.] 80 (29,6)	0,77 [0,56; 1,07]; 0,118
kognitive Funktion	273	11,8 [8,5; 21,0] 123 (45,1)	270	14,6 [10,8; 24,7] 108 (40,0)	1,13 [0,87; 0,48]; 0,363
soziale Funktion	273	n. e. [17,5; n. b.] 97 (35,5)	270	32,5 [17,1; n. b.] 86 (31,9)	1,03 [0,77; 1,38]; 0,855
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	271	0,2 [0,1; 0,3] 261 (96,3)	269	0,3 [0,3; 0,4] 262 (97,4)	–
SUEs	271	30,1 [15,2; n. b.] 127 (46,9)	269	n. e. 92 (34,2)	1,24 [0,94; 1,64]; 0,123
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	271	0,5 [0,5; 1,0] 219 (80,8)	269	1,0 [0,7; 1,1] 211 (78,4)	1,13 [0,93; 1,37]; 0,227
Abbruch (aller Wirkstoffkomponen- ten) wegen UEs	271	n. e. 18 (6,6)	269	n. e. 28 (10,4)	0,42 [0,22; 0,81]; 0,010
Abbruch (irgendeiner Wirkstoffkomponente) wegen UEs	keine Daten für die Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) vorhanden				
weitere spezifische UEs	keine Daten für die Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) vorhanden				

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Teilpopulation [ASZT-Nichteignung]a) (Fortsetzung)

a: Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (operationalisiert anhand folgender Kriterien: Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder Alter 65–69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre).
b: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III [7]), Region (Europa vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
c: Die vom pU präsentierten Analysen zu den MID von 10 mm bzw. 7 mm sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). MMRM-Analysen liegen für die Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) nicht vor.
d: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status; EMA: European Medicines Agency; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Klaus-Werner Mahlfeld, Plasmozytom / Multiples Myelom 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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

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

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen 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)?