



IQWiG-Berichte – Nr. 1231

**Daratumumab
(multiples Myelom) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-101
Version: 1.0
Stand: 28.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.07.2021

Interne Auftragsnummer

A21-101

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.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hans Josef van Lier. Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Reza Fathollah-Nejad
- Lisa Junge
- Michaela Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink

Schlagwörter

Daratumumab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03180736

Keywords

Daratumumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03180736

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
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	11
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen Therapie	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	14
2.4.1.2.1 Studien- und Interventionscharakteristika.....	14
2.4.1.2.2 Relevante Teilpopulation der Studie APOLLO	19
2.4.1.2.3 Datenschnitte	19
2.4.1.2.4 Geplante Behandlungsdauer und Nachbeobachtung.....	20
2.4.1.2.5 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation.....	21
2.4.1.2.6 Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien.....	24
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	30
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	30
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	33
2.4.2.3 Ergebnisse	35
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	41
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	43
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	47
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	48

3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	51
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	51
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	51
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	51
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	52
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	55
3.2.1	Behandlungsdauer	56
3.2.2	Verbrauch	57
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	58
3.2.6	Versorgungsanteile	59
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	60
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	60
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	62
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
5	Literatur	71
Anhang A	Suchstrategien	74
Anhang B	Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS	75
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	76
Anhang D	Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte	82
D.1	Gesamtüberleben	82
D.2	Morbidität.....	83
D.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	94
D.4	Nebenwirkungen	106
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	4
Tabelle 3: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation.....	25
Tabelle 11: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichteten Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, Gesamtpopulation; Datenschnitt 1 (21.07.2020).....	27
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	29
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	31
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	34
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	36
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	42
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	44

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason	47
Tabelle 19: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	49
Tabelle 20: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	61
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	62
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	63
Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation; Datenschnitt 1 (21.07.2020).....	75
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation; Datenschnitt 2 (15.11.2020)	77
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (15.11.2020)	79
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (15.11.2020)	80
Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (15.11.2020).....	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	52
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)	82
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020).....	83
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerz, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)	84
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)	85
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)	86
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)	87
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)	88
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitlosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)	89
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Obstipation, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)	90
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)	91
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)	92
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Nebenwirkung der Therapie, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)	93

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020) 94

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020) 95

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020) 96

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020) 97

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020) 98

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020) 99

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020) .. 100

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)..... 101

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (≥ 65 Jahre), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)..... 102

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020) 103

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Geschlecht (männlich), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020) 104

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Geschlecht (weiblich), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020) 105

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 15.11.2020) .. 106

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 15.11.2020).....	107
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zu Abbruch (≥ 1 Wirkstoffkomponente) wegen UEs, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 15.11.2020).....	108
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zu Leukopenie (PT, schwere UEs), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 15.11.2020).....	109
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zu Pneumonie (PT, schwere UEs), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 15.11.2020).....	110

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CD38	Cluster of Differentiation 38
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-ISS	Revised International Staging System
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2021 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 eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, oder die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen Therapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien

Für beide Fragestellungen weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab, indem er jeweils die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer Beratung aus dem Jahr 2020 benennt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle Fragestellungen gegenüber der am 06.07.2021 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Für Fragestellung 1 trifft der pU keine Auswahl. Für Fragestellung 2 wählt der pU Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason aus. Diese Option ist durch das zugelassene Anwendungsgebiet von Pomalidomid + Dexamethason auf Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie beschränkt.

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen Therapie

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie APOLLO herangezogen. Die Studie APOLLO ist eine noch laufende, offene RCT, in der Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen wird. Untersucht werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben. Dabei mussten sie unter oder nach der letzten vorangegangenen Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Als progredient unter der letzten Therapie wurden die Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression unter oder bis 60 Tage nach der letzten Therapie eingestuft. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten in mindestens einer vorherigen Therapielinie mindestens ein minimales Ansprechen gezeigt haben.

Es wird aufgrund des Therapiealgorithmus in den Leitlinien davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten ohne vorherige Stammzelltransplantation beim Studieneinschluss nicht indiziert war [3].

304 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ($n = 151$) oder mit Pomalidomid + Dexamethason ($n = 153$) zugeteilt.

Die Anwendung von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason und von Pomalidomid + Dexamethason entsprach grundsätzlich den Vorgaben der Fachinformationen für Daratumumab und Pomalidomid.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Für die Studie APOLLO liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. Datenschnitt 1 (21.07.2020) ist eine präspezifizierte primäre Analyse, die nach Eintritt von insgesamt 188 PFS-Ereignissen geplant und bei Eintritt von 190 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde, mit Analysen zu allen Endpunkten. Datenschnitt 2 (15.11.2020) ist ein von der Food and Drug Administration (FDA) angeforderter 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt mit Analysen ausschließlich zu Nebenwirkungsendpunkten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Mortalität, der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse des Datenschnitts 1 und für die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des Datenschnitts 2 herangezogen.

Relevante Teilpopulation

Der pU zieht für Fragestellung 2 die Teilpopulation mit ≥ 2 vorherigen Therapien heran (in beiden Studienarmen jeweils 135 Patientinnen und Patienten). Diese Teilpopulation schließt Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression sowohl unter als auch nach der letzten Therapie ein und umfasst damit auch Patientinnen und Patienten, die nicht unter das Anwendungsgebiet von Pomalidomid + Dexamethason fallen (d. h. Patientinnen und Patienten, die nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben). Der pU macht keine Angaben dazu, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie in der von ihm operationalisierten Teilpopulation ist. Allerdings lässt sich basierend auf den Angaben zum Anteil der refraktären Patientinnen und Patienten abschätzen, dass dieser bei mindestens 78 % liegt. Dies wird in der vorliegenden Situation als hinreichende Annäherung an 80 % betrachtet. Allerdings wäre es dem pU grundsätzlich möglich gewesen, die relevante Teilpopulation unter Berücksichtigung der Einschränkungen für die Vergleichstherapie (Pomalidomid + Dexamethason) zu operationalisieren. Die sich hieraus ergebende Unsicherheit führt bei der Aussagesicherheit dazu, dass maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, vergeben werden können.

Zudem lassen sich aus den vorliegenden Daten der Studie APOLLO ausschließlich Aussagen für Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapie und einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie treffen. Für Patientinnen und Patienten mit einer Progression nach der letzten Therapie liegen keine relevanten Daten vor.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie APOLLO als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben als hoch eingestuft. Zusätzlich können insgesamt für alle Endpunkte aufgrund der Unsicherheit bezüglich der operationalisierten Teilpopulation auf Basis der Studie APOLLO maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

Für alle Endpunkte der Symptomatik des EORTC QLQ-C30 (Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö) sowie des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Therapie) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) in den einzelnen Funktionsskalen betrachtet.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

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

Zukunftsperspektive

Für den Endpunkt Zukunftsperspektive zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre) bei Studieneinschluss vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren bei Studieneinschluss ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Für Patientinnen und Patienten \geq 65 Jahren bei Studieneinschluss zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Körperbild

Für den Endpunkt Körperbild liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (männlich vs. weiblich) vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Für Frauen zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

Nebenwirkungen

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

Spezifische UEs

Leukopenie (PT, schwere UEs) und Pneumonie (PT, schwere UEs)

Für die spezifischen UEs Leukopenie (PT, schwere UEs) und Pneumonie (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Therapie

Zu Fragestellung 1 legt der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien

Zu Fragestellung 2 zeigen sich in der Gesamtschau auf Basis der relevanten Teilpopulation sowohl ein positiver sowie mehrere negative Effekte für Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, teilweise ausschließlich für Subgruppen. Für die Endpunkte der Nebenwirkungen zeigen sich negative Effekte von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich bei den spezifischen schweren UEs Leukopenie und Pneumonie. Zusammenfassend gibt es damit für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten dieser Fragestellung, deren Krankheitsprogression nach der letzten Therapie erfolgte, liegen keine relevanten Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen damit ebenfalls nicht belegt.

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

Tabelle 3: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason –
 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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 Pomalidomid und Dexamethason (Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, oder die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie) oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen Therapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien

Für beide Fragestellungen weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab, indem er jeweils die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer Beratung aus dem Jahr 2020 benennt. Diese beruhte auf dem vorläufigen Anwendungsgebiet von Daratumumab, welches Patientinnen und Patienten umfasst, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason umfasst über diese Patientengruppe hinaus allerdings auch solche, die nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Auf Basis des zugelassenen Anwendungsgebiets erfolgte daher am 06.07.2021 eine Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle Fragestellungen gegenüber der am 06.07.2021 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Für Fragestellung 1 trifft der pU keine Auswahl. Für Fragestellung 2 wählt der pU Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason aus. Diese Option ist durch das zugelassene Anwendungsgebiet von Pomalidomid + Dexamethason auf Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie beschränkt (siehe Abschnitt 2.4.1.2.2).

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

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen Therapie

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 02.06.2021)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 02.06.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 06.07.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 16.06.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 12.08.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde übereinstimmend mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Der pU stellt in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.2.3, zu weiteren Untersuchungen ergänzend Ergebnisse der Interventionsarme der RCT APOLLO für die Teilpopulation mit einer vorherigen Therapie sowie zur Kohortenstudie MM-014 dar. In beiden Studien wurde Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen. Pomalidomid + Dexamethason ist jedoch für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen Therapie) keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Studie APOLLO stellt der pU Ergebnisse der Teilpopulation mit 1 vorherigen Therapie dar. Diese Patientinnen und Patienten mussten gegenüber Lenalidomid refraktär gewesen sein (zur weiteren Beschreibung der Studie APOLLO siehe Abschnitt 2.4.1.2). In der Studie MM-014 mussten die Personen, die mit Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason behandelt wurden, 1 oder 2 Vortherapien erhalten haben, um eingeschlossen zu werden. Die vorangegangene Therapie musste dabei ein Lenalidomid-haltiges Regime mit mindestens 2 aufeinanderfolgenden Zyklen gewesen sein. Für die Studie MM-014 stellt der pU die Ergebnisse aus der Kohorte der mit Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason behandelten Patientinnen und Patienten dar, da es sich um keine Studie des pU handelt und ihm keine Auswertungen zur Teilpopulation mit 1 vorherigen Therapie vorliegen. Insgesamt 63 % der Patientinnen und Patienten hatten 1 vorherige Therapie erhalten.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pU die Ergebnisse der Studien APOLLO und MM-014 allerdings nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Dies ist sachgerecht.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 02.06.2021)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 02.06.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 06.07.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 16.06.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 12.08.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation ^c (ja / nein [Zitat])
EMN14/54767414 MMY3013 (APOLLO ^d)	ja	ja	nein	ja [4,5]	ja [6,7]	ja [8]
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

2.4.1.2.1 Studien- und Interventionscharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
APOLLO	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit refraktärem oder rezidiertem multiplem Myelom mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens einer vorherigen Therapie, darunter sowohl Lenalidomid als auch ein PI ▪ Krankheitsprogression unter oder nach der letzten Therapie^b ▪ ECOG-PS ≤ 2 	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (N = 151) Pomalidomid + Dexamethason (N = 153) davon ausgewertete Teilpopulation ^c : Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (n = 135) Pomalidomid + Dexamethason (n = 135)	Screening: bis 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression ^d , nicht akzeptabler Toxizität, Tod oder Studienabbruch Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten	40 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Serbien, Spanien, Tschechien, Türkei 06/2017–laufend Datenschnitte: 21.07.2020 ^f 15.11.2020 ^g	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Studienteilnehmer, die nur 1 vorherige Therapie erhalten haben, müssen während oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss des Lenalidomid-haltigen Therapieregimes progredient geworden sein (Lenalidomid-refraktär).</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien</p> <p>d. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgte auf Grundlage der IMWG-Kriterien [9,10].</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. primäre Analyse, geplant nach 188 PFS-Ereignissen und durchgeführt nach 190 PFS-Ereignissen</p> <p>g. 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt; entspricht einem von der FDA geforderten Sicherheitsupdate 4 Monate nach Datenschnitt 1</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FDA: Food and Drug Administration; IMWG: International Myeloma Working Group; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; PI: Proteasom-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
APOLLO	Daratumumab 16 mg/kg KG i. v. oder 1800 mg s. c. ^a Zyklus 1–2: wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22) Zyklus 3–6: alle 2 Wochen (Tag 1, 15) ab Zyklus 7: alle 4 Wochen (Tag 1) + Pomalidomid 4 mg oral alle Zyklen: Tag 1–21 + Dexamethason 40 mg oral wöchentlich für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre oder 20 mg oral wöchentlich für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre (alle Zyklen: Tag 1, 8, 15, 22) ^b Dauer eines Behandlungszyklus: 28 Tage	Pomalidomid 4 mg oral alle Zyklen: Tag 1–21 + Dexamethason 40 mg oral wöchentlich für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre oder 20 mg oral wöchentlich für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre (alle Zyklen: Tag 1, 8, 15, 22) Dauer eines Behandlungszyklus: 28 Tage
Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab: keine Dosisanpassung erlaubt; bei Auftreten infusionsbedingter Reaktionen Behandlungsunterbrechung bis 28 Tage; Behandlungsabbruch bei längerer Unterbrechung ▪ Pomalidomid: Behandlungsunterbrechung bei Hautausschlag mit Grad 2–3 möglich. Bei Neutropenie, Thrombozytopenie oder sonstigen UE mit Grad ≥ 3–4 Dosisanpassung oder Behandlungsunterbrechung mit Wiederaufnahme bei reduzierter Dosis (Reduktion bis auf 1 mg); Behandlungsabbruch bei Grad 4 Hautreaktionen oder wenn keine Reduktion mehr möglich ▪ Dexamethason: bei bestimmten Toxizitäten Dosisreduktion bis auf 10 mg (bei Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre bis auf 8 mg), Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsabbruch 		
Prämedikation vor Daratumumab <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexamethason 20 mg i. v. oder p. o., oder äquivalente Dosis eines langwirkenden Kortikoids ▪ Paracetamol 650–1000 mg i. v. oder p. o. ▪ Antihistaminikum ▪ Leukotrieninhibitor (optional) Behandlung nach Daratumumab Für Studienteilnehmer mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminikum ▪ Kurz wirkender β₂-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol ▪ Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen 		–

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

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens eine vorherige Therapie, darunter sowohl Lenalidomid als auch ein PI <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ monoklonale Anti-CD38-Antikörper ▪ Pomalidomid ▪ eine Behandlung gegen das multiple Myelom innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Behandlung, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, vor der Randomisierung ▪ allogene Stammzellentransplantation oder autologe Stammzellentransplantation innerhalb von 12 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation 	
	<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antibiotische Infektionsprophylaxe empfohlen ▪ Prophylaxe einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung empfohlen ▪ Thromboseprophylaxe empfohlen ▪ Bisphosphonate ▪ Behandlung eines Tumorlysesyndroms ▪ Notfallmedikation bei infusionsbedingten Reaktionen wie z. B. Paracetamol, Antihistaminika, Kortikosteroide, Bronchodilatoren, Vasopressoren, Diuretika <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapien zur Behandlung des multiplen Myeloms 	
	<p>a. In der Studie APOLLO erfolgte mit dem 1. Amendment des Studienprotokolls am 13.10.2017 eine Änderung von der i. v. zur s. c. Darreichungsform von Daratumumab. Insgesamt 7 Patientinnen und Patienten haben bis zu diesem Amendment die i. v.-Formulierung von Daratumumab erhalten. Nach dem Amendment wechselten 4 dieser Patientinnen und Patienten zur s. c. Darreichungsform. Die verbleibenden 3 Patientinnen und Patienten hatten die Studienmedikation bereits vor dem 1. Amendment abgebrochen.</p> <p>b. Während der Wochen, in denen Daratumumab verabreicht wurde, erfolgte die Gabe von 20 mg Dexamethason im Rahmen der Prämedikation vor Daratumumab. Diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Gesamtdosis von 40 mg Dexamethason erhielten, führten die Einnahme der verbleibenden 20 mg am darauffolgenden Tag selbst durch.</p> <p>CD38: Cluster of Differentiation 38; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; PI: Proteasom-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan</p>	

Die Studie APOLLO ist eine noch laufende, offene RCT, in der Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen wird. Untersucht werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben. Dabei mussten sie unter oder nach der letzten vorangegangenen Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten in mindestens einer vorherigen Therapielinie mindestens ein minimales Ansprechen gemäß den modifizierten International Myeloma Working Group(IMWG)-Kriterien mit Stand 2016 [10] gehabt haben (d. h. eine primär refraktäre Erkrankung war ausgeschlossen). Bis zum 1. Amendment des Studienprotokolls am 13.10.2017 wurden die IMWG-Kriterien mit Stand 2011 [9] für den Studieneinschluss verwendet. Studienteilnehmer mit nur 1 vorherigen Therapie

mussten während oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss des Lenalidomid-haltigen Therapieregimes progredient geworden sein (Lenalidomid-refraktär).

Die Begriffe „rezidiert“ und „refraktär“ sind in der Studie APOLLO gemäß Studienprotokoll nach den Kriterien der International Myeloma Working Group [9] wie folgt definiert:

- Ein multiples Myelom ist refraktär, wenn die Erkrankung nicht auf eine Therapie anspricht oder wenn es innerhalb von 60 Tagen nach Ende der Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.
- Ein multiples Myelom ist rezidiert, wenn es nach einer vorherigen Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt, die eine erneute Therapie erfordert, ohne dass die Definition eines refraktären multiplen Myeloms erfüllt ist.

Laut Einschlusskriterien konnten Patientinnen und Patienten mit oder ohne vorherige Stammzelltransplantation eingeschlossen werden. Es wird aufgrund des Therapiealgorithmus in den Leitlinien davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten ohne vorherige Stammzelltransplantation beim Studieneinschluss nicht indiziert war [3].

304 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (n = 151) oder mit Pomalidomid + Dexamethason (n = 153) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren Anzahl der vorherigen Therapien (1 vs. 2 bis 3 vs. ≥ 4) und International Staging System(ISS)-Stadium (I vs. II vs. III).

Die Behandlung erfolgt in beiden Studienarmen in Zyklen zu 28 Tagen bis zum Eintritt eines Abbruchgrunds (z. B. Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligungserklärung). Nach Abbruch von entweder Daratumumab oder von Pomalidomid + Dexamethason kann die Behandlung mit der bzw. den verbliebenen Wirkstoffkomponente(n) fortgeführt werden. Es gibt keine Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien nach dem Ende der Studienmedikation (eine Übersicht der gegen das multiple Myelom gerichteten Folgetherapien findet sich in Tabelle 11).

Die Anwendung von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason und von Pomalidomid + Dexamethason entspricht grundsätzlich den Vorgaben der Fachinformationen für Daratumumab und Pomalidomid [11,12].

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Als patientenrelevante weitere Endpunkte werden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

2.4.1.2.2 Relevante Teilpopulation der Studie APOLLO

In die Studie APOLLO wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom eingeschlossen, die mindestens eine vorherige Therapie, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben, und die unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung sind zunächst ausschließlich Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien relevant.

Durch das zugelassene Anwendungsgebiet des in der Studie APOLLO eingesetzten Komparators Pomalidomid + Dexamethason ergibt sich darüber hinaus eine weitere Einschränkung der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation, da Pomalidomid + Dexamethason nur zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression unter (und nicht nach) der letzten Therapie zugelassen ist [12]. Die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet erfolgte, wie in Abschnitt 2.2 beschrieben, kurz vor Einreichung des Dossiers.

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen der Teilpopulation mit ≥ 2 vorherigen Therapien (in beiden Studienarmen jeweils 135 Patientinnen und Patienten) vor und zieht diese zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Diese Teilpopulation schließt Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression sowohl unter als auch nach der letzten Therapie ein und umfasst damit auch Patientinnen und Patienten, die nicht unter das Anwendungsgebiet von Pomalidomid + Dexamethason fallen (d. h. Patientinnen und Patienten, die nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben). Der pU macht keine Angaben dazu, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie in der von ihm operationalisierten Teilpopulation ist. Allerdings lässt sich basierend auf den Angaben zum Anteil der refraktären Patientinnen und Patienten abschätzen, dass dieser bei mindestens 78 % liegt (Tabelle 9). Dies wird in der vorliegenden Situation als hinreichende Annäherung an 80 % betrachtet [13]. Allerdings wäre es dem pU grundsätzlich möglich gewesen, die relevante Teilpopulation unter Berücksichtigung der Einschränkungen für die Vergleichstherapie (Pomalidomid + Dexamethason) zu operationalisieren. Die sich hieraus ergebende Unsicherheit führt bei der Aussagesicherheit dazu, dass maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, vergeben werden können.

Zudem lassen sich aus den vorliegenden Daten der Studie APOLLO ausschließlich Aussagen für einen Teil der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation – Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie – treffen. Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapie liegen keine relevanten Daten vor.

2.4.1.2.3 Datenschnitte

Die Studie APOLLO ist eine laufende Studie, deren Rekrutierung abgeschlossen ist.

Für die Studie APOLLO liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- Datenschnitt 1 (21.07.2020): präspezifizierte primäre Analyse, die nach Eintritt von insgesamt 188 PFS-Ereignissen geplant und bei Eintritt von 190 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde; Ergebnisse zu allen Endpunkten
- Datenschnitt 2 (15.11.2020): 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt, von der Food and Drug Administration (FDA) angefordert; Ergebnisse zu Nebenwirkungsendpunkten

Die finale Analyse für das Gesamtüberleben steht für die Studie APOLLO noch aus und ist nach Eintreten von insgesamt 166 Todesfällen oder 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten geplant, je nachdem, was zuerst eintritt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 1 sind 87 Ereignisse aufgetreten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Mortalität, der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse des Datenschnitts 1 und für die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des Datenschnitts 2 herangezogen, da diese die jeweils längsten verfügbaren Beobachtungszeiträume abdecken. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein. Gemäß Dossievorlage können Auswertungen aus unterschiedlichen Datenschnitten dann herangezogen werden, wenn diese in unmittelbarer zeitlicher Nähe zueinander liegen.

Aus den vorliegenden Angaben lässt sich entnehmen, dass in der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt des Datenschnitts 2 im Interventionsarm 54 von 151 Patientinnen und Patienten (36 %) und im Vergleichsarm 64 von 153 Patientinnen und Patienten (42 %) verstorben waren. Im Vergleich zu Datenschnitt 1 sind in der Gesamtpopulation im Interventionsarm 6 und im Vergleichsarm 13 Todesfälle hinzugekommen. Eine statistische Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben hat der pU nicht vorgelegt.

2.4.1.2.4 Geplante Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
APOLLO	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis Tod jeglicher Ursache, maximal 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	bis zur Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie, wie in Tabelle 8 angegeben, lediglich bis zur Krankheitsprogression bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage erhoben wurden (siehe auch Abschnitt 2.4.1.2.6). Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

2.4.1.2.5 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Teilpopulation mit ≥ 2 vorherigen Therapien in der eingeschlossenen Studie APOLLO.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 135	Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 135
APOLLO		
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (10)	67 (9)
Geschlecht [w / m], %	52 / 48	53 / 47
Abstammung, n (%)		
weiß	119 (88)	120 (89)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (1)	0 (0)
asiatisch	1 (1)	1 (1)
andere	0 (0)	1 (1)
unbekannt	14 (10)	13 (10)
ECOG-PS zu Randomisierung, n (%)		
0	80 (59)	66 (49)
≥ 1	55 (41)	69 (51)
ISS-Stadium zu Studienbeginn, n (%)		
I	59 (44)	58 (43)
II	45 (33)	47 (35)
III	31 (23)	30 (22)
R-ISS-Stadium, n (%)		
I	24 (18)	20 (15)
II	65 (48)	80 (59)
III	18 (13)	12 (9)
fehlend	28 (21) ^b	23 (17) ^b
zytogenetische Risikogruppe, n (%)		
Standardrisiko	58 (43)	63 (47)
Hochrisiko ^c	36 (27)	30 (22)
fehlend	41 (30) ^b	42 (31) ^b
Myelom-Typ anhand Immunfixation, n (%)		
IgG	75 (56)	76 (56)
IgA	29 (22)	25 (19)
IgM	0 (0)	0 (0)
IgD	1 (1)	2 (2)
Leichtketten	24 (18)	29 (22)
Kappa	12 (9)	20 (15)
Lambda	12 (9)	9 (7)
biklonal	2 (2)	0 (0)
negative Immunfixation	4 (3)	3 (2)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	6 (4)	6 (4)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 135	Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 135
Anzahl vorheriger Therapien, n (%)		
2–3	114 (84)	113 (84)
≥ 4	21 (16)	22 (16)
Vorherige Therapien, n (%)		
alkylierende Wirkstoffe	123 (91)	123 (91)
Anthrazykline	37 (27)	36 (27)
PI + IMiD	135 (100)	135 (100)
PI + IMiD + alkylierende Wirkstoffe	123 (91)	123 (91)
Bortezomib + Lenalidomid	130 (96)	131 (97)
Elotuzumab	8 (6)	6 (4)
Panobinostat	4 (3)	5 (4)
Bortezomib + Lenalidomid + Carfilzomib	31 (23)	39 (29)
Bortezomib + Lenalidomid + Carfilzomib + Thalidomid	15 (11)	16 (12)
Refraktärität gegenüber vorherigen Therapien, n (%)		
der letzten Therapie	106 (79) ^b	105 (78) ^b
Lenalidomid in der letzten Therapie	78 (58) ^b	72 (53) ^b
PI	66 (49) ^b	69 (51) ^b
IMiD	103 (76) ^b	104 (77) ^b
PI und IMiD	59 (44) ^b	59 (44) ^b
Therapieabbruch, n (%) ^d		
Datenschnitt 1	89 (60) ^{e, f}	117 (78) ^{e, f}
Datenschnitt 2 [§]	95 (64) ^{e, h}	127 (85) ^{e, h}
Studienabbruch, n (%)		
Datenschnitt 1	56 (37) ^{e, i}	66 (43) ^{e, i}
Datenschnitt 2 [§]		k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. positiv für del(17p), t(4;14) oder t(14;16)</p> <p>d. vermutlich Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>e. Angaben sind bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie APOLLO (Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason: N = 151; Pomalidomid + Dexamethason: N = 153).</p> <p>f. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts 1 waren Krankheitsprogression (44 % vs. 58 %), Tod (7 % vs. 5 %) und Noncompliance (3 % vs. 8 %).</p> <p>g. Daten des 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitts, eines von der FDA geforderten Updates der Verträglichkeitsauswertungen nach 4 Monaten.</p> <p>h. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts 2 waren Krankheitsprogression (48 % vs. 63 %), Tod (7 % vs. 5 %) und Noncompliance (3 % vs. 9 %).</p> <p>i. Die häufigsten Gründe für einen Studienabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts 1 waren Tod (32 % vs. 33 %) und Rücknahme der Einverständniserklärung (4 % vs. 9 %).</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N^a = 135	Pomalidomid + Dexamethason N^a = 135
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Ig: Immunglobulin; IMiD: immunmodulatorischer Wirkstoff; ISS: International Staging System; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI: Proteasom-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren im Mittel 66 Jahre alt und der Anteil der Frauen war geringfügig höher als der der Männer. Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren seit der Diagnose des multiplen Myeloms im Mittel 6 Jahre vergangen. Alle Patientinnen und Patienten waren mit einem immunmodulatorischen Wirkstoff und einem Proteasom-Inhibitor vorbehandelt und etwa 78 % waren refraktär gegenüber der letzten Therapie. In Bezug auf die Krankheitsschwere sind die Behandlungsarme vergleichbar, sofern das International Staging System(ISS)-Stadium als Operationalisierung herangezogen wird, während nach Revised International Staging System(R-ISS)-Stadium der Vergleichsarm einen leicht höheren Anteil von Patientinnen und Patienten mit Stadium II oder III umfasst. In beiden Behandlungsarmen liegen zum R-ISS jedoch für je mehr als 20 % der Patientinnen und Patienten keine Angaben vor.

2.4.1.2.6 Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien

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

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

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 135	Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 135
APOLLO		
Datenschnitt 1 (21.07.2020)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max] ^b	11,5 [k. A.]	6,5 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	17,2 [k. A.]	16,2 [k. A.]
Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median ^c [Min; Max]	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median ^d [Min; Max]	k. A.	k. A.
Datenschnitt 2 (15.11.2020) ^e		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	11,5 [k. A.]	6,5 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		keine Daten ^f
Morbidity		keine Daten ^g
gesundheitsbezogene Lebensqualität		keine Daten ^g
Nebenwirkungen		k. A. ^h
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. inverse Kaplan-Meier-Methode</p> <p>c. Die vom pU gemachten Angaben zur medianen Beobachtungsdauer (12,2 Monate im Interventionsarm bzw. 7,5 Monate im Vergleichsarm) basieren auf der Zeit bis zur letzten Erhebung vor dem Beginn einer Folgetherapie („prior to subtherapy“). Es ist unklar, warum der pU zur Berechnung der Beobachtungsdauern geplante Erhebungen nach dem Beginn einer Folgetherapie nicht berücksichtigt hat.</p> <p>d. Die vom pU gemachten Angaben zur medianen Beobachtungsdauer (12,5 Monate im Interventionsarm bzw. 7,5 Monate im Vergleichsarm) basieren auf der patientenindividuellen Behandlungsdauer + 30 Tage. Bei diesen Angaben handelt es sich somit lediglich um Approximationen, jedoch nicht um den jeweiligen Median der tatsächlichen Beobachtungsdauern.</p> <p>e. Daten des 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitts, eines von der FDA geforderten Updates der Verträglichkeits-Auswertungen nach 4 Monaten.</p> <p>f. Aus den vorliegenden Angaben lässt sich entnehmen, dass in der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt des Datenschnitts 2 im Interventionsarm 54 von 151 Patientinnen und Patienten (36 %) und im Vergleichsarm 64 von 153 Patientinnen und Patienten (42 %) verstorben waren. Im Vergleich zu Datenschnitt 1 sind in der Gesamtpopulation im Interventionsarm 6 und im Vergleichsarm 13 Todesfälle hinzugekommen. Eine statistische Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben hat der pU nicht vorgelegt.</p> <p>g. Zum Datenschnitt 2 wurden für diese Endpunktkategorie keine Ergebnisse ausgewertet.</p> <p>h. Die mediane Nachbeobachtungsdauer zu Datenschnitt 2 ist in Modul 4 B des Dossiers mit insgesamt 20,9 Monaten angegeben (21,0 vs. 20,2 Monate). Da in der Studie eine Nachbeobachtung für Nebenwirkungen nur bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung vorgesehen war (siehe Tabelle 8), ist in Anbetracht der wesentlich kürzeren und zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen medianen Behandlungsdauer zu Datenschnitt 2 davon auszugehen, dass sich die angegebene Nachbeobachtungsdauer auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben und nicht auf Nebenwirkungen bezieht.</p> <p>k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

In der Studie APOLLO war die mediane Behandlungsdauer der relevanten Teilpopulation im Interventionsarm zu beiden Datenschnitten mit 11,5 Monaten fast doppelt so lang wie im Vergleichsarm mit 6,5 Monaten.

Zur Beobachtungsdauer liegen für die relevante Teilpopulation für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Angaben zu Datenschnitt 1 (21.07.2020) vor. Zu diesem Datenschnitt ist die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Die vom pU gemachten Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte (12,2 Monate im Interventionsarm bzw. 7,5 Monate im Vergleichsarm) basieren auf der Zeit bis zur letzten Erhebung vor dem Beginn einer Folgetherapie („prior to subtherapy“). Es ist unklar, warum der pU zur Berechnung der Beobachtungsdauern geplante Erhebungen nach dem Beginn einer Folgetherapie nicht berücksichtigt hat.

Die mediane Nachbeobachtungsdauer zu Datenschnitt 2 (15.11.2020) ist in Modul 4 B des Dossiers mit insgesamt 20,9 Monaten angegeben (21,0 vs. 20,2 Monate). Da in der Studie eine Nachbeobachtung für Nebenwirkungen nur bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung vorgesehen war (siehe Tabelle 8), ist in Anbetracht der wesentlich kürzeren und zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen medianen Behandlungsdauer zu Datenschnitt 2 davon auszugehen, dass sich die angegebene Nachbeobachtungsdauer zu den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie den SUEs auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben und nicht auf Nebenwirkungen bezieht.

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der Studie APOLLO nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben. Für die relevante Teilpopulation liegen keine separaten Daten vor. Die relevante Teilpopulation macht jedoch ca. 90 % der Gesamtpopulation der Studie APOLLO aus, weshalb deren Daten zur näherungsweisen Betrachtung dargestellt werden.

Tabelle 11: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichteten Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, Gesamtpopulation; Datenschnitt 1 (21.07.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 149	Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 150
APOLLO		
Gesamt	54 (36,2)	84 (56,0)
Antineoplastische Mittel	49 (32,9)	80 (53,3)
Andere antineoplastische Mittel	37 (24,8)	69 (46,0)
Carfilzomib	21 (14,1)	27 (18,0)
Bortezomib	10 (6,7)	28 (18,7)
Daratumumab	4 (2,1)	50 (33,3)
Cisplatin	3 (2,0)	3 (2,0)
Ixazomib	3 (2,0)	3 (2,0)
Belantamab mafodotin	2 (1,3)	2 (1,3)
andere antineoplastische Mittel	2 (1,3)	0 (0)
Selinexor	1 (0,7)	0 (0)
Carboplatin	1 (0,7)	0 (0)
Isatuximab	1 (0,7)	3 (2,0)
monoklonale Antikörper	1 (0,7)	2 (1,3)
Panobinostat	1 (0,7)	0 (0)
Pembrolizumab	1 (0,7)	0 (0)
Ixazomibcitrat	0 (0)	3 (2,0)
Alkylierende Mittel	23 (15,4)	35 (23,3)
Cyclophosphamid	19 (12,8)	27 (18,0)
Melphalan	5 (3,4)	8 (5,3)
Bendamustin	3 (2,1)	0 (0)
Melphalan-Flufenamid	2 (1,3)	2 (1,3)
Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	9 (6,0)	5 (3,3)
Doxorubicin	6 (4,0)	5 (3,3)
pegyliertes liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	2 (1,3)	0 (0)
Doxorubicin-Hydrochlorid	1 (0,7)	0 (0)
Pflanzliche Alkaloide und andere Naturstoffe	5 (3,4)	4 (2,7)
Etoposid	4 (2,7)	4 (2,7)
Vincristin-Sulfat	1 (0,7)	0 (0)
Antimetaboliten	1 (0,7)	0 (0)
Fludarabin	1 (0,7)	0 (0)
Antineoplastische Mittel	1 (0,7)	0 (0)
experimentelle antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,7)	0 (0)

Tabelle 11: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichteten Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, Gesamtpopulation; Datenschnitt 1 (21.07.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 149	Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 150
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	46 (30,9)	78 (52,0)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, rein	46 (30,9)	78 (52,0)
Dexamethason	42 (28,2)	68 (45,3)
Dexamethason-Natriumphosphat	2 (1,3)	6 (4,0)
Prednison	2 (1,3)	7 (4,7)
Methylprednisolon	1 (0,7)	0 (0)
Prednisolon	0 (0)	1 (0,7)
Immunsuppressiva	23 (15,4)	34 (22,7)
Pomalidomid	9 (6,0)	18 (12,0)
Lenalidomid	8 (5,4)	14 (9,3)
Thalidomid	7 (4,7)	3 (2,0)
Iberdomid	2 (1,3)	1 (0,7)
Experimenteller Wirkstoff	10 (6,7)	1 (0,7)

a. Angaben beziehen sich auf die Safety-Population der Gesamtpopulation der Studie APOLLO (149 vs. 150 Patientinnen und Patienten)
 n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Nach dem Absetzen der Studienbehandlung können gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapien uneingeschränkt gegeben werden. Angaben zu Folgetherapien liegen nur auf Wirkstoffebene, nicht als Therapieregime vor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der Studie APOLLO mit ≥ 1 gegen das multiple Myelom gerichteten Folgetherapie ist im Interventionsarm geringer als im Vergleichsarm (36,2 % vs. 56,0 %). In Bezug auf spezifische Folgetherapien zeigen sich die größten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für eine Folgetherapie mit Daratumumab (2,1 % vs. 33,3 %). Weitere häufige Folgetherapien, für die sich größere Unterschiede zeigen, sind immunmodulatorische Wirkstoffe wie Lenalidomid (5,4 % vs. 9,3 %) und Pomalidomid (6,0 % vs. 12,0 %) sowie Cyclophosphamid (12,8 % vs. 18,0 %) und Dexamethason (28,2 % vs. 45,3 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

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

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie APOLLO in europäischen Ländern einschließlich Deutschland durchgeführt wird und dass etwa 90 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weißer Abstammung sind. Darüber hinaus gibt der pU an, dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vorliegen, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Zudem verweist der pU darauf, dass die Vortherapien der eingeschlossenen Patienten regelhaft den in der deutschen Versorgungsrealität zu beobachtenden Therapiepfaden entsprechen. Daher sei davon auszugehen, dass die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC QLQ – Multiple Myeloma 20 (EORTC QLQ-MY20)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-MY20
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs (SOC, PT)

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

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

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

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Leukopenie (PT, schwere UEs ^a)	Pneumonie (PT, schwere UEs ^a)
APOLLO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 b. Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala											

Anmerkungen zu Endpunkten und Analysen

Morbidität

Symptombegleitete Progression

Der pU legt in Modul 4 B die Analyse eines Endpunkts vor, den er als „symptombegleitete Progression“ bezeichnet. Dieser Endpunkt wurde post hoc definiert als Zeit von der Randomisierung bis entweder Tod oder Eintreten einer Krankheitsprogression in zeitlicher Nähe zu ≥ 1 durch den pU als patientenrelevant eingestuften Symptom. Die Liste von durch den pU als patientenrelevant eingestuften myelomassoziierten Symptome umfasst sowohl bestimmte UEs und schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) als auch eine Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte, erhoben über einzelne Items der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20. Die Krankheitsprogression entspricht der Definition des progressionsfreien Überlebens (PFS) und wurde anhand der Kriterien der IMWG und damit labordiagnostisch bestimmt [9,10]. Als zeitliche Nähe zu einer Krankheitsprogression war ein Zeitraum von jeweils 30 Tagen davor und danach definiert. Damit ein Progressionsereignis als symptombegleitet eingestuft wird, muss innerhalb dieses Zeitraums entweder ein myelomassoziiertes UE oder eine Verschlechterung eines über die genannten Fragebogen berichteten Symptoms um ≥ 10 Punkte aufgetreten sein.

Eine symptomatische Krankheitsprogression ist grundsätzlich patientenrelevant. Die gewählte Operationalisierung des Endpunkts symptombegleitete Progression ist allerdings nicht

geeignet, eine symptomatische Krankheitsprogression adäquat zu erfassen. Es handelt sich um einen post hoc definierten Endpunkt; der Ein- oder Ausschluss bestimmter UEs, schwerer UEs oder Items der vorgelegten Liste wird durch den pU jedoch nicht anhand präspezifizierter Kriterien begründet. Die angewandte Methodik zur Auswahl der Kriterien ist unzureichend beschrieben. Eine zeitliche Nähe ist zudem kein hinreichender Beleg für einen Zusammenhang. Dies gilt insbesondere unter dem Aspekt, dass in der vom pU vorgelegten Operationalisierung beide Ereignisse (Progressionsereignis und Auftreten eines durch den pU als patientenrelevant eingestuften Symptoms) innerhalb eines relativ großen Zeitraumes von 60 Tagen auftreten konnten.

Aus diesen Gründen wird der Endpunkt symptomatische Progression nicht zur Bewertung herangezogen.

Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und um ≥ 15 % der Skalenspannweite vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [13,14] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe [15]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA [16]).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur einer Veränderung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen, aber ergänzend in Anhang B dargestellt. Des Weiteren legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite vor. Diese werden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Endpunkte aus dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-MY20 und der EQ-5D VAS legt der pU Responderanalysen mit folgenden Operationalisierungen vor:

- Zeit bis zur Verschlechterung
- Zeit bis zur Verbesserung

Von diesen Operationalisierungen wird die Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen.

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant.

Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, ob es sich bei der Zeit bis zur Verschlechterung um die Zeit bis zur 1. Verschlechterung oder um die Zeit bis zu einer dauerhaften Verschlechterung handelt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich um die Zeit bis zur 1. Verschlechterung handelt.

Gemäß statistischem Analyseplan war die Zeit bis zur Verschlechterung über ein mittels verteilungsbasierter Methoden ermitteltes Responsekriterium präspezifiziert. Hierbei war auch der Tod wegen Progression als Verschlechterung definiert. In der in Modul 4 B vorliegenden Operationalisierung Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gibt es jedoch keine Hinweise darauf, dass Tod als Verschlechterung definiert wurde.

Endpunkte der Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs legt der pU in Modul 4 B sowohl Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente als auch Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vor. Patientinnen und Patienten konnten nach dem Abbruch einer Wirkstoffkomponente gemäß Studienprotokoll mit den verbleibenden Wirkstoffkomponenten weiter behandelt werden, wobei eine Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason nur in Kombination möglich war. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (3 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 2 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von ≥ 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Wirkstoffkomponente führt, relevant ist. Folglich werden zur Nutzenbewertung die Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zur Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente herangezogen.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Leukopenie (PT, schwere UEs ^a)	Pneumonie (PT, schwere UEs ^a)	
APOLLO	N	N	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^e	H ^e	H ^f	H ^e	H ^e

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 b. Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente
 c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 d. stark abnehmende und stark differenzielle Rückläufe von Fragebogen
 e. großer Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (Behandlungsdauer 11,5 Monate) und dem Kontrollarm (Behandlungsdauer 6,5 Monate)
 f. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Diese Einstufung stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns und der abnehmenden und stark differenziellen Rückläufe der jeweiligen Fragebogen als hoch eingestuft. Diese Einstufung stimmt ebenfalls mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingestuft. Für die SUEs und schweren UEs erfolgt diese Einstufung aufgrund der unterschiedlichen medianen Beobachtungsdauern und unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (maßgeblich gesteuert durch den Beobachtungsabbruch nach Krankheitsprogression, siehe Tabelle 10). Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs ist die fehlende Verblindung der alleinige Grund für das hohe Verzerrungspotenzial. Die Einstufung weicht für

die schweren UEs von der Einschätzung des pU ab, der für deren Ergebnisse ein niedriges Verzerrungspotenzial konstatiert.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu dem beschriebenen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial können insgesamt für alle Endpunkte aufgrund der Unsicherheit bezüglich der operationalisierten Teilpopulation auf Basis der Studie APOLLO maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.1.2.2).

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom zusammen, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, häufigen SUEs und häufigen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie zu allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang C dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
APOLLO					
Mortalität (Datenschnitt 1, 21.07.2020)					
Gesamtüberleben	135	n. e. [22,5; n. b.] 41 (30,4)	135	n. e. [18,0; n. b.] 46 (34,1)	0,84 [0,55; 1,29]; 0,432
Morbidität (Datenschnitt 1, 21.07.2020)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Schmerz	135	4,0 [2,8; 7,7] 79 (58,5)	135	3,6 [2,8; 4,7] 77 (57,0)	0,90 [0,65; 1,24]; 0,507
Fatigue	135	2,3 [1,9; 3,8] 94 (69,6)	135	2,1 [1,9; 3,2] 85 (63,0)	1,00 [0,73; 1,35]; 0,983
Übelkeit und Erbrechen	135	13,0 [5,6; n. b.] 60 (44,4)	135	8,0 [4,9; 10,2] 64 (47,4)	0,87 [0,61; 1,25]; 0,446
Dyspnoe	135	7,4 [3,7; 13,7] 66 (48,9)	135	5,6 [3,7; 7,5] 70 (51,9)	0,80 [0,56; 1,14]; 0,210
Schlaflosigkeit	135	8,4 [3,9; n. b.] 63 (46,7)	135	7,4 [5,6; 13,2] 56 (41,5)	1,04 [0,72; 1,50]; 0,841
Appetitlosigkeit	135	9,2 [5,6; n. b.] 62 (45,9)	135	7,4 [4,8; 11,5] 68 (50,4)	0,81 [0,57; 1,15]; 0,246
Obstipation	135	6,7 [4,7; 16,4] 64 (47,4)	135	5,2 [3,3; 8,6] 65 (48,1)	0,91 [0,64; 1,29]; 0,583
Diarrhö	135	14,3 [6,5; 26,7] 59 (43,7)	135	6,5 [5,6; n. b.] 53 (39,3)	0,96 [0,65; 1,40]; 0,822
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20), Zeit bis zur Verschlechterung ^b					
Krankheitssymptome	135	8,1 [5,6; n. b.] 63 (46,7)	135	6,5 [3,9; 15,4] 62 (45,9)	0,86 [0,60; 1,24]; 0,432
Nebenwirkung der Therapie	135	4,7 [2,9; 7,4] 76 (56,3)	135	3,9 [2,8; 5,6] 73 (54,1)	0,95 [0,68; 1,32]; 0,741
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung ^c)	135	10,4 [4,7; 18,7] 65 (48,1)	135	7,4 [4,0; 15,0] 61 (45,2)	1,00 [0,70; 1,42]; 0,989

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 1, 21.07.2020)					
EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung ^d					
globaler Gesundheitsstatus	135	4,4 [2,2; 10,7] 75 (55,6)	135	4,8 [3,2; 6,1] 81 (60,0)	0,91 [0,66; 1,25]; 0,551
körperliche Funktion	135	3,9 [2,8; 6,5] 85 (63,0)	135	4,7 [2,9; 6,7] 77 (57,0)	1,03 [0,75; 1,41]; 0,854
Rollenfunktion	135	2,9 [1,9; 4,9] 86 (63,7)	135	3,2 [2,4; 5,1] 80 (59,3)	1,01 [0,74; 1,39]; 0,936
emotionale Funktion	135	6,1 [4,7; 11,9] 71 (52,6)	135	4,0 [3,5; 7,2] 73 (54,1)	0,84 [0,60; 1,18]; 0,313
kognitive Funktion	135	4,4 [2,9; 6,1] 85 (63,0)	135	4,8 [2,8; 6,0] 76 (56,3)	0,99 [0,72; 1,36]; 0,938
soziale Funktion	135	3,2 [2,2; 5,8] 85 (63,0)	135	2,4 [1,9; 3,9] 84 (62,2)	0,87 [0,64; 1,19]; 0,392
EORTC QLQ-MY20, Zeit bis zur Verschlechterung ^d ,					
Zukunftsperspektive	135	5,2 [3,2; 12,3] 72 (53,3)	135	3,9 [2,9; 6,5] 74 (54,8)	0,92 [0,66; 1,28]; 0,615
Körperbild	135	5,8 [4,0; 13,6] 70 (51,9)	135	7,9 [4,8; n. b.] 56 (41,5)	1,22 [0,85; 1,75]; 0,277
Nebenwirkungen (Datenschnitt 2, 15.11.2020)					
UEs (ergänzend dargestellt)	133	0,3 [0,2; 0,3] 130 (97,7)	132	0,3 [0,1; 0,3] 129 (97,7)	–
SUEs	133	13,6 [8,0; 17,7] 69 (51,9)	132	14,9 [9,2; n. b.] 55 (41,7)	1,20 [0,84; 1,72]; 0,320
schwere UEs ^e	133	0,7 [0,5; 0,7] 117 (88,0)	132	0,7 [0,7; 0,9] 113 (85,6)	1,21 [0,93; 1,57]; 0,159
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	133	n. e. 11 (8,3)	132	n. e. 5 (3,8)	1,81 [0,62; 5,27]; 0,274
Leukopenie (PT, schwere UEs ^e)	133	n. e. 20 (15,0)	132	n. e. 7 (5,3)	2,97 [1,26; 7,03]; 0,013
Pneumonie (PT, schwere UEs ^e)	133	n. e. 21 (15,8)	132	n. e. 9 (6,8)	2,24 [1,02; 4,92]; 0,044

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. HR (inkl. 95 %-KI) und p-Wert berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapien (2–3 vs. ≥ 4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III); p-Wert für Gesamtüberleben berechnet mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapien (2–3 vs. ≥ 4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III) b. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). c. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (0 bis 100) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen. d. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Morbidität

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern leitet auf Basis der Ergebnisse zur Morbidität insgesamt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason ab. Diese Einschätzung erfolgt auf Grundlage des Endpunkts symptombegleitete Progression. Dieser wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1).

Symptomatik

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Therapie

Für alle Endpunkte der Symptomatik des EORTC QLQ-C30 (Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö) sowie des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Therapie) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) in den einzelnen Funktionsskalen betrachtet.

Der pU beansprucht für die Endpunktkategorie unter Berücksichtigung der Responderanalysen zu Verbesserung und Verschlechterung für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt keinen Zusatznutzen.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zukunftsperspektive

Für den Endpunkt Zukunftsperspektive zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) bei Studieneinschluss vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren bei Studieneinschluss ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren bei Studieneinschluss zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der ohne Berücksichtigung der Effektmodifikation für die relevante Teilpopulation aus den Ergebnissen weder einen Zusatznutzen noch einen geringeren Nutzen ableitet.

Körperbild

Für den Endpunkt Körperbild liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (männlich vs. weiblich) vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Für Frauen zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen ist damit für Frauen nicht belegt

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der ohne Berücksichtigung der Effektmodifikation für die relevante Teilpopulation aus den Ergebnissen weder einen Zusatznutzen noch einen geringeren Nutzen ableitet.

Nebenwirkungen

Gemäß Studienprotokoll wurden Progressionsereignisse des multiplen Myeloms nicht als UEs erhoben. Angaben zur Definition der nicht erhobenen Progressionsereignisse liegen nicht vor.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern schlussfolgert auf Basis der Ergebnisse zur

Verträglichkeit insgesamt, dass kein höherer Schaden für Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason belegt ist.

SUEs, schwere SUEs und Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Leukopenie (PT, schwere UEs) und Pneumonie (PT, schwere UEs)

Für die spezifischen UEs Leukopenie (PT, schwere UEs) und Pneumonie (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- ISS-Stadium beim Studieneintritt (I vs. II vs. III)

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmale waren in der Studie APOLLO präspezifiziert. Das Subgruppenmerkmal ISS-Stadium beim Studieneintritt war jedoch nur für Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität präspezifiziert, nicht hingegen für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

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

Die Subgruppenergebnisse, die diese Kriterien erfüllen, sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
APOLLO						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive, Zeit bis zur Verschlechterung^b (Datenschnitt 1, 21.07.2020)						
Alter						
< 65 Jahre	56	n. e. [4,3; n. b.] 22 (39,3)	47	3,1 [2,9; 5,1] 29 (61,7)	0,50 [0,28; 0,88]	0,016
≥ 65 Jahre	79	3,9 [1,9; 5,9] 50 (63,3)	88	4,9 [2,8; 13,1] 45 (51,1)	1,17 [0,78; 1,75]	0,460
Gesamt					Interaktion:	0,019
EORTC QLQ-MY20 Körperbild, Zeit bis zur Verschlechterung^b (Datenschnitt 1, 21.07.2020)						
Geschlecht						
männlich	70	4,8 [3,8; 10,6] 39 (55,7)	72	n. e. [5,6; n. b.] 23 (31,9)	1,79 [1,06; 3,00]	0,029
weiblich	65	5,9 [3,0; n. b.] 31 (47,7)	63	5,1 [3,2; 11,1] 33 (52,4)	0,81 [0,49; 1,33]	0,413
Gesamt					Interaktion:	0,032
a. Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung sowie Behandlung x Subgruppe als erklärende Variablen. b. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC-QLQ-MY20

Zukunftsperspektive

Für den Endpunkt Zukunftsperspektive zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren bei Studieneinschluss zeigt sich ein statistisch

signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren bei Studieneinschluss zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU insoweit ab, als er Subgruppenanalysen zwar darstellt, diese aber nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Körperbild

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

Für Frauen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU insoweit ab, als er Subgruppenanalysen zwar darstellt, diese aber nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

2.4.3 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 [13].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität (Datenschnitt 1, 21.07.2020)		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,55; 1,29]; p = 0,432	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität (Datenschnitt 1, 21.07.2020)		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Schmerz	4,0 vs. 3,6 Monate HR: 0,90 [0,65; 1,24]; p = 0,507	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	2,3 vs. 2,1 Monate HR: 1,00 [0,73; 1,35]; p = 0,983	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	13,0 vs. 8,0 Monate HR: 0,87 [0,61; 1,25]; p = 0,446	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	7,4 vs. 5,6 Monate HR: 0,80 [0,56; 1,14]; p = 0,210	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	8,4 vs. 7,4 Monate HR: 1,04 [0,72; 1,50]; p = 0,841	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	9,2 vs. 7,4 Monate HR: 0,81 [0,57; 1,15]; p = 0,246	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	6,7 vs. 5,2 Monate HR: 0,91 [0,64; 1,29]; p = 0,583	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	14,3 vs. 6,5 Monate HR: 0,96 [0,65; 1,40]; p = 0,822	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-MY20, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Krankheitssymptome	8,1 vs. 6,5 Monate HR: 0,86 [0,60; 1,24]; p = 0,432	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkung der Therapie	4,7 vs. 3,9 Monate HR: 0,95 [0,68; 1,32]; p = 0,741	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS, Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	10,4 vs. 7,4 Monate HR: 1,00 [0,70; 1,42]; p = 0,989	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 1, 21.07.2020)		
EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
globaler Gesundheitsstatus	4,4 vs. 4,8 Monate HR: 0,91 [0,66; 1,25]; p = 0,551	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	3,9 vs. 4,7 Monate HR: 1,03 [0,75; 1,41]; p = 0,854	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,9 vs. 3,2 Monate HR: 1,01 [0,74; 1,39]; p = 0,936	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	6,1 vs. 4,0 Monate HR: 0,84 [0,60; 1,18]; p = 0,313	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	4,4 vs. 4,8 Monate HR: 0,99 [0,72; 1,36]; p = 0,938	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	3,2 vs. 2,4 Monate HR: 0,87 [0,64; 1,19]; p = 0,392	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-MY20, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Zukunftsperspektive		
Alter < 65 Jahre	n. e. vs. 3,1 Monate HR: 0,50 [0,28; 0,88]; p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	3,9 vs. 4,9 Monate HR: 1,17 [0,78; 1,75]; p = 0,460	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Körperbild		
Geschlecht männlich	4,8 vs. n. e. Monate HR: 1,79 [1,06; 3,00]; HR: 0,56 [0,33; 0,94] ^c p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
weiblich	5,9 vs. 5,1 Monate HR: 0,81 [0,49; 1,33]; p = 0,413	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen (Datenschnitt 2, 15.11.2020)		
SUEs	13,6 vs. 14,9 Monate HR: 1,20 [0,84; 1,72]; p = 0,320	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,7 vs. 0,7 Monate HR: 1,21 [0,93; 1,57]; p = 0,159	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	n. e. vs. n. e. HR: 1,81 [0,62; 5,27]; p = 0,274	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Leukopenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,97 [1,26; 7,03]; HR: 0,34 [0,14; 0,79] ^c p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pneumonie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,24 [1,02; 4,92]; HR: 0,45 [0,20; 0,98] ^c p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
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. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

Positive Effekte	Negative Effekte
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter (< 65 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zukunftsperspektive Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Geschlecht (Männer) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Körperbild Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> - Leukopenie Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich - Pneumonie Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau zeigen sich auf Basis der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation sowohl ein positiver sowie mehrere negative Effekte für Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason, teilweise ausschließlich für Subgruppen.

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich ein positiver Effekt für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen, Zukunftsperspektive) und ein negativer Effekt für die Subgruppe der männlichen Patienten (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes im EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen, Körperbild).

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen zeigen sich negative Effekte von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason ausschließlich bei den spezifischen schweren UEs Leukopenie und Pneumonie.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten dieser Fragestellung, deren Krankheitsprogression nach der letzten

Therapie erfolgte, liegen keine relevanten Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen damit ebenfalls nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die gesamte Fragestellung ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason –
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie am 10.08.2021 nochmals geändert. Diese Änderung umfasst eine neue, zusätzliche Therapieoption für Fragestellung 2 (Bortezomib in Kombination mit liposomalem pegyliertem Doxorubicin). Für

die vorliegende Nutzenbewertung wurde die am 06.07.2021 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt. Die Anwendung der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie hätte keine Auswirkungen auf die Relevanz der im Rahmen dieser Nutzenbewertung herangezogenen Daten.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [11].

Demnach ist Daratumumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in 2 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

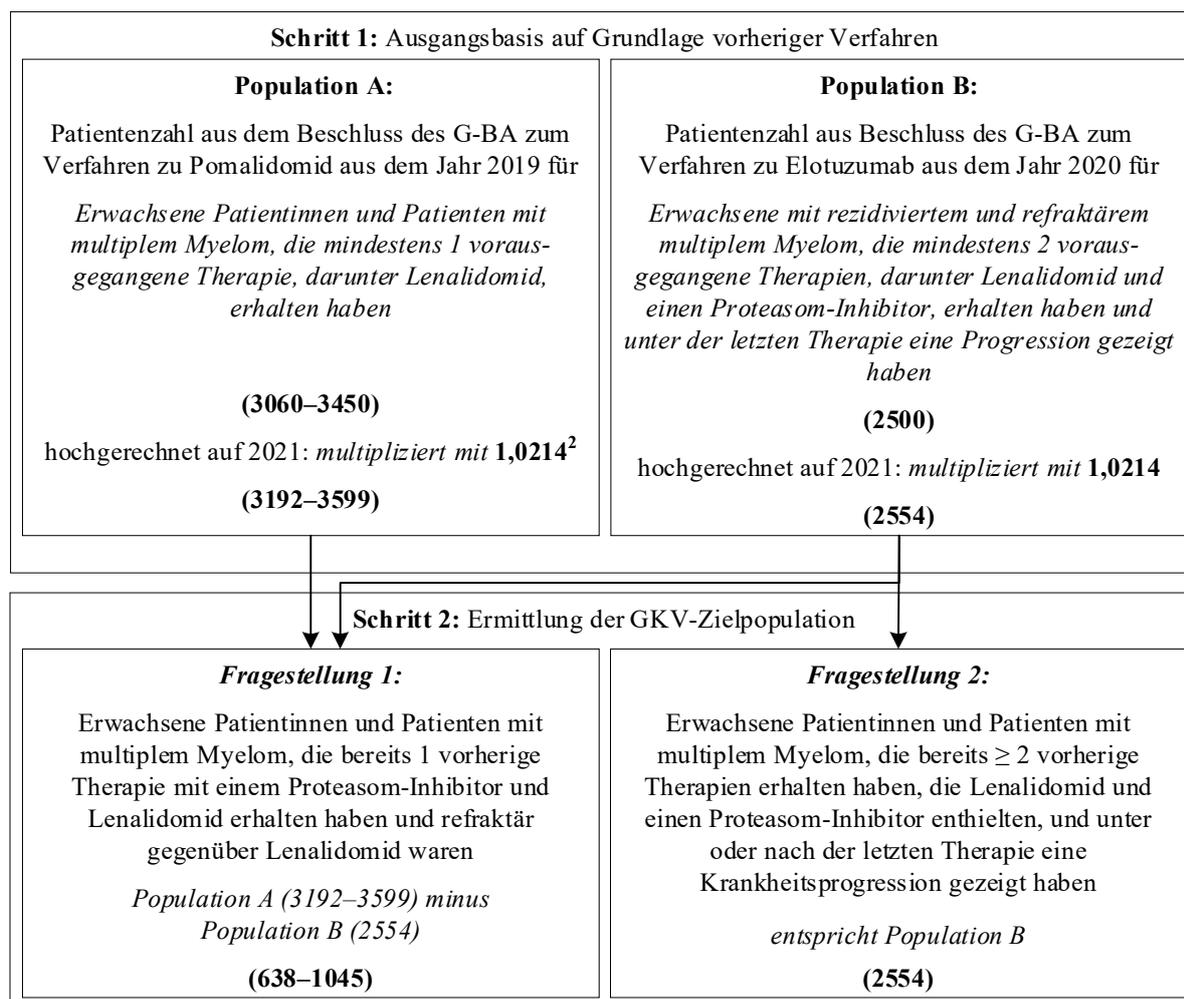
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung und einer bedeutsamen Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten stellt das multiple Myelom laut Angaben des pU für die meisten Patientinnen und Patienten noch immer eine unheilbare Krankheit dar. Im Rahmen neuer Optionen für potenzielle Wirkstoffkombinationen, insbesondere in den frühen Therapielinien, würde vermehrt auf den Einsatz des in der Behandlung des multiplen Myeloms bereits etablierten Immunmodulators Lenalidomid zurückgegriffen. Der frühzeitige Einsatz von Lenalidomid als wesentlicher Bestandteil unterschiedlicher Kombinationstherapien wird laut pU in den kommenden Jahren weiter ansteigen. Mit dem Zuwachs an Patientinnen und Patienten, die bereits in einer frühen Therapielinie mit Lenalidomid vorbehandelt wurden, geht ein erhöhter Anteil an Patientinnen und Patienten einher, deren Erkrankung bereits ab der 2. Therapielinie refraktär gegenüber Lenalidomid ist. Für dieses Patientenkollektiv sei ein erneuter Einsatz eines Lenalidomid-haltigen Regimes zur Kontrolle der Erkrankung

ausgeschlossen, sodass lediglich eine limitierte Auswahl an Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Mit der Wirkstoffkombination von Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason stünde eine neue, wirksame und Lenalidomid-freie Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten ab der 2. Therapielinie zur Verfügung.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten. Diese werden im Folgenden beschrieben und sind in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.



G-BA: Gemeinsamer Bundesausschluss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Ausgangsbasis auf Grundlage vorheriger Verfahren

Der pU merkt an, dass zum aktuellen Zeitpunkt keine relevanten Daten aus öffentlich zugänglichen Quellen vorlägen, welche die spezifischen Patientenpopulationen für den deutschen Versorgungskontext adäquat abbilden würden. Er gründet seine Herleitung deshalb

auf 2 vorherige Beschlüsse des G-BA und die darin quantifizierten Patientenpopulationen. Zum einen jenem aus dem Verfahren zu Pomalidomid aus dem Jahr 2019 mit einer Anzahl von ca. 3060 bis 3450 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben [17] (siehe Population A). Zum anderen aus dem Beschluss zu dem Verfahren zu Elotuzumab aus dem Jahr 2020 mit einer Anzahl von ca. 2500 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben [18] (siehe Population B).

Auf Basis der Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2011 bis 2016 für den Diagnosecode C90 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) aus der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [19] berechnet der pU hierzu eine jährliche Steigerungsrate von 2,14 %. Angewendet auf die Patientenzahlen aus den G-BA-Beschlüssen errechnet er eine auf das Jahr 2021 hochgerechnete Anzahl von 3192 bis 3599 Patientinnen und Patienten für Population A und 2554 Patientinnen und Patienten für Population B.

Schritt 2: Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und 2

Fragestellung 1

Der pU führt aus, dass die Fragestellung 1 solche Patientinnen und Patienten umfasst, die

- lediglich 1 vorausgegangene Therapie,
- darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und
- refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Um diese rechnerisch zu ermitteln, subtrahiert er die in Schritt 1 auf das Jahr 2021 hochgerechnete Anzahl der Patientenpopulation B von jener der Patientenpopulation A ([3192 bis 3599] minus 2554) und ermittelt so eine Anzahl von 638 bis 1045 Patientinnen und Patienten.

Fragestellung 2

Der pU weist darauf hin, dass es sich bei der Patientenpopulation B um eine mit Fragestellung 2 vergleichbare Zielpopulation handelt und weist folglich die in Schritt 1 hochgerechnete Patientenzahl 2554 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist methodisch nicht vollständig nachvollziehbar. Die vom pU angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten für Fragestellungen 1 und 2 sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 2: Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und 2

Zu Fragestellung 1

Wird dem Ansatz des pU gefolgt, dass Patientinnen und Patienten von Fragestellung 1 lediglich 1 Vortherapie erhalten haben, ist die vom pU aus der Subtraktion der Population B von der Population A ermittelte Population aufgrund folgender Aspekte überschätzt:

- 1) Population B bildet nicht alle Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien ab, da sie unter anderem eingeschränkt ist auf jene, die eine Vortherapie mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor erhalten haben. Population A umfasst hingegen alle Betroffenen, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Die vom pU berechnete Differenz kann folglich neben der Population der Fragestellung 1 noch weitere Betroffene beinhalten, die
 - 1 Vortherapie mit Lenalidomid jedoch ohne Proteasom-Inhibitor oder
 - mehr als 1 Vortherapie mit Lenalidomid jedoch ohne Proteasom-Inhibitor erhalten haben.
- 2) Sowohl Population A als auch Population B und somit auch die Differenz sind nicht auf Patientinnen und Patienten eingegrenzt, deren Erkrankung auf Lenalidomid refraktär ist.

Gleichzeitig ist jedoch zu beachten, dass die vom pU für Population A zugrunde gelegte Patientenzahl aus dem Verfahren zu Pomalidomid aus dem Jahr 2019 im damaligen Nutzenbewertungsverfahren [20] auf Basis der vom damaligen pU im Dossier vorgelegten Spanne von 3065 bis 3454 Patientinnen und Patienten als mit Unsicherheit verbunden und tendenziell unterschätzt bewertet wurde.

Es ist unklar, ob sich die somit gegenläufigen Effekte zu der Höhe der Patientenzahlen ausgleichen. Somit ist die vom pU angegebene Anzahl von Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 mit Unsicherheit behaftet.

Zu Fragestellung 2

Die vom pU angegebene Anzahl von Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2 ist mit Unsicherheit behaftet, da nicht abschließend beurteilt werden kann, ob es sich bei der Population der Fragestellung 2 und Population B um die identische Patientenpopulation handelt oder, ob eine Abgrenzung beispielsweise in Hinblick auf das zu erfüllende Kriterium einer Progression ‚unter‘ oder ‚unter oder nach‘ der letzten Therapie notwendig bzw. rechnerisch möglich ist.

Die vom pU für Population B zugrunde gelegte Patientenzahl aus dem Verfahren zu Elotuzumab aus dem Jahr 2020 wurde im damaligen Nutzenbewertungsverfahren [21] auf Basis der vom damaligen pU im Dossier vorgelegten Anzahl von 2740 Patientinnen und Patienten als in der Größenordnung plausibel bewertet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Ausgehend von den berichteten 5-Jahres-Prävalenzen und Inzidenzen der Jahre 2011 bis 2016 für den Diagnosecode ICD-10 C90 (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) des ZfKD [22] geht der pU bis zum Jahr 2026 für die 5-Jahres-Prävalenz von einer jährlichen Steigerung von 2,14 % und für die Inzidenz von einer Steigerungsrate von 0,7 % aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason festgelegt:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die 1 vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren:
 - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder
 - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
 - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
 - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
 - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
 - Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
 - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
 - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder (nur für Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
 - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sowohl in Fragestellung 1 als auch in Fragestellung 2 benannt sind, werden, falls dazu Angaben vorhanden sind, jeweils zusammen bewertet. Es ergeben sich laut Fachinformationen [11,23,24] für die jeweiligen Therapien keine Unterschiede zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch oder zu den zusätzlich notwendige GKV-Leistungen hinsichtlich der unterschiedlichen Fragestellungen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason entsprechen der Fachinformation von Daratumumab [11]. Laut Fachinformation kann die Behandlung bis zur Krankheitsprogression fortgeführt werden. Es wird rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Der pU rundet auf vollständig abgeschlossene Zyklen und geht somit von 13 Zyklen mit je 28 Tagen für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason aus. Er stellt diese Anzahl sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für das Folgejahr dar. Dies ist nachvollziehbar.

Eine Rundung auf vollständig abgeschlossene Zyklen pro Jahr nimmt der pU, falls dies erforderlich ist, auch bei den nachfolgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien vor.

Die Angaben des pU zu den Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformationen [11,12,23-27]. Es ist jedoch folgendes zu beachten:

Gemäß Fachinformation kann Bortezomib in Kombination mit Dexamethason über 4 Behandlungszyklen, in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin über 8 Behandlungszyklen mit jeweils 21 Tagen verabreicht werden [23]. Eine Verlängerung der Therapie richtet sich nach dem Ansprechen und der Verträglichkeit und ist patientenindividuell unterschiedlich. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation ergeben sich folgende Spannen für die Behandlungsdauer: 4 bis 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 8 bis gerundete 17 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin für das 1. Behandlungsjahr. Der pU setzt für beide Kombinationstherapien ausschließlich 8 Zyklen an und berücksichtigt damit keine Spanne zur Behandlungsdauer.

Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason setzt der pU 13 Behandlungszyklen mit jeweils 28 Tagen für die Folgejahre an. Laut Fachinformation sollte eine über insgesamt 18 Zyklen hinausgehende Behandlung auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen [24].

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Elotuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht [26], jener von Carfilzomib, Bortezomib und pegyliertem liposomalem Doxorubicin nach der Körperoberfläche (KOF) [23,24,27]. Der pU rechnet gemäß aktuellem Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [28]. Die KOF mit 1,9 m² ermittelt er anhand der DuBois-Formel unter Hinzuziehung der durchschnittlichen Angaben des Mikrozensus [28]. Dies ist nachvollziehbar.

Für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason betrachtet der pU nicht die höhere Anzahl an Gaben mit Dexamethason in den ersten 4 Zyklen (jeweils an 6 Behandlungstagen pro Zyklus), die die Fachinformation von Lenalidomid [25] für das multiple Myelom mit mindestens 1 Vortherapie empfiehlt. Stattdessen setzt der pU für alle Zyklen 4 Behandlungstage pro Zyklus an, die jedoch erst ab dem 5. Zyklus empfohlen werden.

Für Dexamethason ist des Weiteren folgendes zu beachten:

- An den Infusionstagen von Daratumumab dient laut Fachinformation von Daratumumab [11] die Behandlungsdosis von Dexamethason nicht als Hintergrundregime, sondern als Prämedikation. Der pU weist den Verbrauch von Dexamethason an den Infusionstagen von Daratumumab bei den entsprechenden Kombinationstherapien jedoch als Hintergrundregime und nicht als Prämedikation aus.
- Der pU berücksichtigt grundsätzlich für Dexamethason einen Verwurf, auch in den Fällen, in denen keine begrenzte Behandlungsdauer angegeben ist.
- Als jeweiliges Kombinationspräparat mit Daratumumab und Pomalidomid, mit Daratumumab und Lenalidomid, Daratumumab und Bortezomib, mit Pomalidomid, sowie mit Elotuzumab und Pomalidomid gelten für Dexamethason gemäß den Fachinformationen [11,12,25] niedrigere Dosierungen für Patientinnen und Patienten > 75 Jahren, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und dessen Kombinationspartnern sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2021 wieder.

Für Daratumumab legt der pU die Kosten für die subkutane Darreichungsform zugrunde, die neben einer intravenösen Darreichungsform gelistet ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Aus den Fachinformationen lassen sich weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen, die der pU nicht berücksichtigt. Dazu gehört unter anderem die Prämedikation mit Dexamethason, Antihistaminika und Antipyretika bei Daratumumab und Elotuzumab [11,26]. Zu Dexamethason als Prämedikation siehe auch Abschnitt 3.2.2.

Zudem sind bei den Wirkstoffen Carfilzomib, Bortezomib, Lenalidomid sowie Pomalidomid gemäß Fachinformationen [12,23-25] bestimmte Blutuntersuchungen wie z. B. die Überwachung der Thrombozytenwerte oder die Bestimmung des Hepatitis-B-Virus-Status durchzuführen. Die Kosten dafür werden vom pU ebenfalls nicht berücksichtigt.

Außerdem können für die Wirkstoffe, die intravenös verabreicht werden, zusätzlich Kosten für die Verabreichung der Infusionstherapie angesetzt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason Jahrestherapiekosten in Höhe von 245 004,73 € für das 1. Behandlungsjahr und 186 926,53 € für die Folgejahre. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind wegen eines zu hoch angesetzten Verbrauchs sowie des berücksichtigten Verwurfs bei Dexamethason geringfügig überschätzt. Es fallen insbesondere für die Prämedikation von Daratumumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten von Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Sie sind mit der angesetzten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Sie sind mit der angesetzten Behandlungsdauer von 8 Zyklen in der Größenordnung plausibel. Es ist jedoch eine Spanne von 4 bis 8 Zyklen für die Behandlungsdauer zugrunde zu legen, sodass Jahrestherapiekosten auch geringer ausfallen können.

Die Jahrestherapiekosten von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Sie sind in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Sie sind in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen insbesondere für die Prämedikation bei Elotuzumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen insbesondere für die Prämedikation bei Elotuzumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Sie sind mit der vom pU angesetzten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Sie sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Arzneimittelkosten sind wegen eines zu hoch angesetzten Verbrauchs sowie des berücksichtigten Verwurfs bei Dexamethason geringfügig überschätzt. Es fallen insbesondere für die Prämedikation von Daratumumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Jahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind trotz eines zu hoch angesetzten Verbrauchs sowie des berücksichtigten Verwurfs von Dexamethason in der Größenordnung plausibel. Es fallen insbesondere für die Prämedikation von Daratumumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation von Daratumumab [11] eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen die enthaltenen Wirkstoffe oder der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation benannten Bestandteile besteht. Angaben zur Höhe der Zahl von Patientinnen und Patienten mit dieser Kontraindikation konnten nach Angaben des pU nicht identifiziert werden. Ebenfalls lägen ihm keine Daten zu Patientenpräferenzen vor. Er verweist zusätzlich darauf, dass eine Übertragung der Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UEs aus der Zulassungsstudie auf die reale Versorgungssituation mit einer hohen Unsicherheit behaftet sei.

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 Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason –
 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren (Fragestellung 1)	638 bis 1045	Die vom pU angegebene Patientenzahl ist mit Unsicherheit behaftet. Es ist unklar, ob sich die Effekte der tendenziellen Überschätzung – resultierend aus methodischen Mängeln in der Herleitung – mit jenen der als unsicher und tendenziell unterschätzt bewerteten zugrunde gelegten Ausgangspopulation ausgleichen.
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (Fragestellung 2)	2554	Die vom pU angegebene Patientenzahl ist im Wesentlichen wegen unklarer Abgrenzung zur Ausgangspopulation mit Unsicherheit behaftet.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, oder die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. (Fragestellung 1 und 2)	1. Jahr: 245 004,73 Folgejahre: 186 926,53	0	0	1. Jahr: 245 004,73 Folgejahre: 186 926,53	Die Arzneimittelkosten sind wegen eines zu hoch angesetzten Verbrauchs sowie des berücksichtigten Verwurfs bei Dexamethason geringfügig überschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen insbesondere für die Prämedikation von Daratumumab an, die der pU nicht berücksichtigt.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren (Fragestellung 1)	49 216,24	0	3240,00	52 456,24	Die Jahrestherapiekosten sind mit der angesetzten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel.
Bortezomib + Dexamethason		31 875,92	0	2592,00	34 467,92	Die Jahrestherapiekosten sind mit der angesetzten Behandlungsdauer von 8 Zyklen in der Größenordnung plausibel. Es ist jedoch eine Spanne von 4 bis 8 Zyklen für die Behandlungsdauer zugrunde zu legen, sodass Jahrestherapiekosten auch geringer ausfallen können.
Carfilzomib + Dexamethason		1. Jahr: 171 454,02 Folgejahre: 174 281,94	0	1. Jahr: 6318,00 Folgejahre: 6318,00	1. Jahr: 177 772,02 Folgejahre: 180 599,94	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason		1. Jahr: 153 852,07 Folgejahre: 75 501,66	0	1. Jahr: 2592,00 Folgejahre: -	1. Jahr: 156 444,07 Folgejahre: 75 501,66	Die Arzneimittelkosten sind trotz eines zu hoch angesetzten Verbrauchs sowie des berücksichtigten Verwurfs von Dexamethason in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen insbesondere für die Prämedikation von Daratumumab an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Bortezomib + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (Fragestellung 2)	31 875,92	0	2592,00	34 467,92	Die Jahrestherapiekosten sind mit der angesetzten Behandlungsdauer von 8 Zyklen in der Größenordnung plausibel. Es ist jedoch eine Spanne von 4 bis 8 Zyklen für die Behandlungsdauer zugrunde zu legen, sodass Jahrestherapiekosten auch geringer ausfallen können.
Lenalidomid + Dexamethason		102 472,94	0	0	101 472,94	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Pomalidomid + Dexamethason		111 424,87	0	0	111 424,87	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 190 730,79 Folgejahre: 178 891,79	0	1. Jahr: 2130,00 Folgejahre: 1846,00	1. Jahr: 192 860,79 Folgejahre: 180 737,79	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen insbesondere für die Prämedikation bei Elotuzumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 199 605,24 Folgejahre: 187 766,24	0	1. Jahr: 1349,00 Folgejahre: 923,00	1. Jahr: 200 954,24 Folgejahre: 188 689,24	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen insbesondere für die Prämedikation bei Elotuzumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 193 299,22 Folgejahre: 165 150,10	0	1. Jahr: 6156,00 Folgejahre: 4212,00	1. Jahr: 199 455,22 Folgejahre: 169 362,10	Die Jahrestherapiekosten sind mit der vom pU angesetzten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel.
Carfilzomib + Dexamethason		1. Jahr: 171 454,02 Folgejahre: 174 281,94	0	1. Jahr: 6318,00 Folgejahre: 6318,00	1. Jahr: 177 772,02 Folgejahre: 180 599,94	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 236 052,80 Folgejahre: 177 974,60	0	0	1. Jahr: 236 052,80 Folgejahre: 177 974,60	Die Arzneimittelkosten sind wegen eines zu hoch angesetzten Verbrauchs sowie des berücksichtigten Verwurfs bei Dexamethason geringfügig überschätzt. Es fallen insbesondere für die Prämedikation von Daratumumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason		1. Jahr: 153 852,07 Folgejahre: 75 501,66	0	1. Jahr: 2592,00 Folgejahre: -	1. Jahr: 156 444,07 Folgejahre: 75 501,66	Die Arzneimittelkosten sind trotz eines zu hoch angesetzten Verbrauchs sowie des berücksichtigten Verwurfs von Dexamethason in der Größenordnung plausibel. Zudem fallen insbesondere für die Prämedikation von Daratumumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; 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 Multiples Myelom

Darzalex® ist indiziert:

- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.*
- in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.*
- 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.*
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.1).*
- als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.*

Indikation AL-Amyloidose

DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist. Die Kennzeichnung der DFL ist zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird. Bei der Therapieinitiierung sind die entsprechend aufgeführten Gegenanzeigen zu beachten. Zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden (siehe unter Interferenzen). Das gesamte Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit einer Neutropenie sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (IRR) zu reduzieren, sind die Hinweise zur Prämedikation und Medikation nach den Injektionen zu beachten. Die Behandlungsdauer umfasst den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression. Hinsichtlich der Herstellung der intravenösen Infusionslösung sind die entsprechenden Anweisungen zu beachten. Im Folgenden sind die detaillierten Angaben aus der Fachinformation aufgelistet:

Die empfohlene Dosis beträgt 1.800 mg DARZALEX Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß dem Dosierungsschema für das jeweilige Anwendungsgebiet anzuwenden ist.

Die subkutane Darreichungsform von Darzalex® ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und soll nur als subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden. Informationen zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen.

Arzneimittel vor und nach der Injektion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Anwendung von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung entsprechende Arzneimittel vor oder nach der Injektion gegeben werden (Details siehe Fachinformation). Wenn bei dem Patienten nach den ersten drei Injektionen keine schweren IRRs auftreten, kann die Gabe von Kortikosteroiden nach der Injektion (ausgenommen Kortikosteroide des Hintergrundregimes) abgesetzt werden.

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese soll nach der Injektion die Anwendung kurz- und langwirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine schweren IRRs auftreten, können nach den ersten vier Injektionen die Inhalativa nach der Injektion nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

Prophylaxe einer Herpes zoster-Virusreaktivierung

Zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert. Klinische pharmakokinetische Untersuchungen mit Daratumumab in intravenösen oder subkutanen Darreichungsformen und Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib, Melphalan, Prednison, Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Darzalex® und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Daratumumab kontraindiziert. Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnten nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil nicht quantifizierbar ist.

Weitere Hinweise

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 über die Interferenz mit direktem Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) sowie Beachtung Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz (Dithiothreitol (DTT)) und notwendige Kommunikation an Blutbanken zu mit Darzalex® behandelten Patienten zwecks Vermeidung verzögerter Blutproduktbereitstellungen*
- Vor Behandlungsbeginn Typisierung und Screening empfohlen. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden*

- *Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daratumumab und bis 3 Monate nach Beenden der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden*
- *Es liegen keine humanen und tierexperimentellen Daten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Daratumumab während der Schwangerschaft vor. Deshalb darf Daratumumab während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potentiellen Risiken für den Fetus überwiegt.*
- *Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Darzalex® zu unterbrechen ist.*
- *Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen vor. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Daratumumab.*

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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2021 [Zugriff: 28.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Multiples Myelom [online]. 2018 [Zugriff: 21.05.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@pdf-latest?filename=multiples-myelom.pdf>.
4. Janssen Research Development L. L. C. Clinical Study Report. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor: The APOLLO Study; Protocol EMN14/54767414MMY3013; Phase 3; JNJ-54767414 (daratumumab) 06 October 2020. 2020.
5. Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen der Studie EMN14/54767414MMY3013 APOLLO. 2021.
6. Janssen Research Development L. L. C. ClinicalTrials.gov: Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone (EMN14), NCT03180736 [online]. 2021 [Zugriff: 13.07.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180736>.
7. Janssen-Cilag International N. V. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. EudraCT: 2017-001618-27 [online]. 2018 [Zugriff: 13.07.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001618-27/DE>.
8. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(6): 801-812. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5).

9. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B 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. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-10-299487>.
10. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17(8): e328-e346. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30206-6](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30206-6).
11. Janssen-Cilag International N. V. Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. IMNOVID Hartkapseln; Stand: Juni 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung [online]. [Zugriff: 17.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-der-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-des-iqwig-am-5-november-2020-derzeit-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden>.
17. G. B. A. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom). Stand: 05. Dezember 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4063/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_BAnz.pdf.

18. G. B. A. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). Stand: 02. April 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_BAnz.pdf.
19. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland; Altersgruppen: 0 - 75+; Diagnose: Multiples Myelom (C90); Stand: 16.03.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 10.09.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-50_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elotuzumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.01.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-80_Elotuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
22. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Jahre 2011-2016. 2021.
23. medac. Bortezomib medac 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: Juli 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 04.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Amgen. Kyprolis 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln. Stand: November 2020. 2020.
26. Bristol-Myers Squibb Pharma. Empliciti 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2020. 2020.
27. Janssen-Cilag International N. V. Fachinformation Caelyx®pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Oktober 2019. 2019.
28. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
(Daratumumab OR Humax-CD38) AND Myeloma

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
Daratumumab* OR Humax-CD38 OR HumaxCD38 OR (Humax CD38)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

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

Anhang B Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation; Datenschnitt 1 (21.07.2020)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
APOLLO					
Morbidity					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	135	3,7 [2,4; 4,9] 82 (60,7)	135	2,8 [1,9; 3,7] 86 (63,7)	0,85 [0,62; 1,16]; 0,293
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	135	3,7 [2,4; 6,5] 81 (60,0)	135	2,9 [1,9; 3,7] 86 (63,7)	0,83 [0,61; 1,13]; 0,237
a. HR (inkl. 95 %-KI) und p-Wert berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2–3 vs. ≥ 4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)					
HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation; Datenschnitt 2 (15.11.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 133 ^c	Pomalidomid + Dexamethason N = 132 ^c
APOLLO		
Gesamtrate UEs	130 (97,7)	129 (97,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	117 (88,0)	109 (82,6)
Neutropenie	93 (69,9)	78 (59,1)
Anämie	50 (37,6)	59 (44,7)
Thrombozytopenie	43 (32,3)	49 (37,1)
Leukopenie	32 (24,1)	18 (13,6)
Lymphopenie	20 (15,0)	10 (7,6)
Febrile Neutropenie	13 (9,8)	4 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	96 (72,2)	80 (60,6)
Infektion der oberen Atemwege	32 (24,1)	23 (17,4)
Pneumonie	29 (21,8)	17 (12,9)
Infektion der unteren Atemwege	26 (19,5)	21 (15,9)
Bronchitis	18 (13,5)	18 (13,6)
Nasopharyngitis	11 (8,3)	7 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	88 (66,2)	72 (54,5)
Ermüdung	37 (27,8)	32 (24,2)
Asthenie	29 (21,8)	23 (17,4)
Fieber	23 (17,3)	22 (16,7)
Ödem peripher	22 (16,5)	12 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	61 (45,9)	48 (36,4)
Diarrhoe	30 (22,6)	19 (14,4)
Obstipation	21 (15,8)	21 (15,9)
Übelkeit	10 (7,5)	10 (7,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	59 (44,4)	58 (43,9)
Rückenschmerzen	13 (9,8)	13 (9,8)
Knochenschmerzen	13 (9,8)	17 (12,9)
Muskelspasmen	12 (9,0)	7 (5,3)
Schmerz in einer Extremität	8 (6,0)	11 (8,3)
Erkrankungen des Nervensystems	42 (31,6)	31 (23,5)
Tremor	13 (9,8)	11 (8,3)
Periphere sensorische Neuropathie	11 (8,3)	9 (6,8)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation; Datenschnitt 2 (15.11.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 133 ^c	Pomalidomid + Dexamethason N = 132 ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	42 (31,6)	39 (29,5)
Hyperglykämie	15 (11,3)	17 (12,9)
Hypokaliämie	10 (7,5)	8 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	42 (31,6)	33 (25,0)
Husten	15 (11,3)	8 (6,1)
Dyspnoe	14 (10,5)	11 (8,3)
Psychiatrische Erkrankungen	25 (18,8)	26 (19,7)
Schlaflosigkeit	11 (8,3)	17 (12,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	29 (21,8)	28 (21,2)
Ausschlag	10 (7,5)	8 (6,1)
Untersuchungen	27 (20,3)	29 (22,0)
Allgemeinzustand nach ECOG verschlechtert	7 (5,3)	13 (9,8)
Gefäßerkrankungen	20 (15,0)	15 (11,4)
Herzerkrankungen	17 (12,8)	13 (9,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (11,3)	12 (9,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (9,0)	6 (4,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen c. Safety-Population ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (15.11.2020)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 133 ^c	Pomalidomid + Dexamethason N = 132 ^c
APOLLO		
Gesamtrate SUEs	69 (51,9)	55 (41,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (33,8)	35 (26,5)
Pneumonie	23 (17,3)	10 (7,6)
Infektion der unteren Atemwege	16 (12,0)	13 (9,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (6,8)	4 (3,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (5,3)	4 (3,0)
Gastrointestinale Erkrankungen	7 (5,3)	5 (3,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen c. Safety-Population MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich:
 Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason;
 Datenschnitt 2 (15.11.2020)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 133 ^c	Pomalidomid + Dexamethason N = 132 ^c
APOLLO		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	117 (88,0)	113 (85,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	99 (74,4)	92 (69,7)
Neutropenie	89 (66,9)	74 (56,1)
Thrombozytopenie	24 (18,0)	27 (20,5)
Anämie	23 (17,3)	31 (23,5)
Leukopenie	20 (15,0)	7 (5,3)
Lymphopenie	17 (12,8)	3 (2,3)
Febrile Neutropenie	13 (9,8)	4 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	42 (31,6)	33 (25,0)
Pneumonie	21 (15,8)	9 (6,8)
Infektion der unteren Atemwege	15 (11,3)	13 (9,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (13,5)	11 (8,3)
Ermüdung	13 (9,8)	6 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (13,5)	9 (6,8)
Hyperglykämie	7 (5,3)	6 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (6,0)	6 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (6,8)	8 (6,1)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (6,8)	7 (5,3)
Schlaflosigkeit	7 (5,3)	4 (3,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (6,0)	7 (5,3)
Gefäßerkrankungen	8 (6,0)	5 (3,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen c. Safety-Population CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (15.11.2020)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 133 ^b	Pomalidomid + Dexamethason N = 132 ^b
APOLLO		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	11 (8,3)	5 (3,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2,3)	1 (0,8)
Neutropenie	2 (1,5)	1 (0,8)
Thrombozytopenie	1 (0,8)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2,3)	0 (0,0)
COVID-19	1 (0,8)	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,8)	0 (0,0)
Meningoenzephalitis bakteriell	1 (0,8)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,5)	1 (0,8)
Schwindelgefühl	1 (0,8)	0 (0,0)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (0,8)	0 (0,0)
Koordination gestört	0 (0,0)	1 (0,8)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,8)	0 (0,0)
Steroidentzugssyndrom	1 (0,8)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,8)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (0,8)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,8)	0 (0,0)
Muskelatrophie	1 (0,8)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (0,8)
Adenokarzinom des Kolons	0 (0,0)	1 (0,8)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,8)	0 (0,0)
Stimmungsänderung	1 (0,8)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,8)	1 (0,8)
Akute Nierenschädigung	1 (0,8)	1 (0,8)
Herzerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,8)
Palpitationen	0 (0,0)	1 (0,8)
a. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen		
b. Safety-Population		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte

D.1 Gesamtüberleben

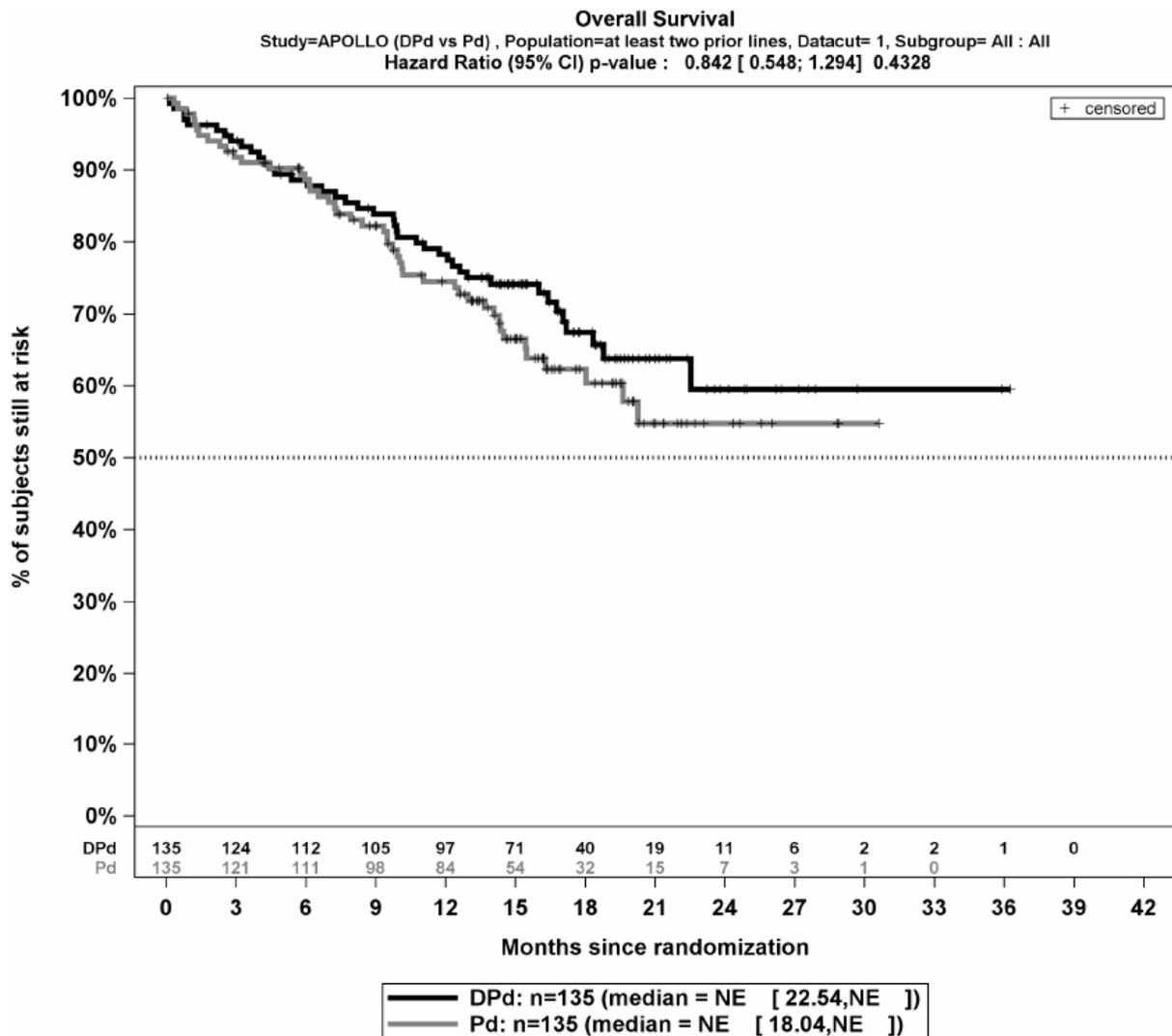


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

D.2 Morbidität

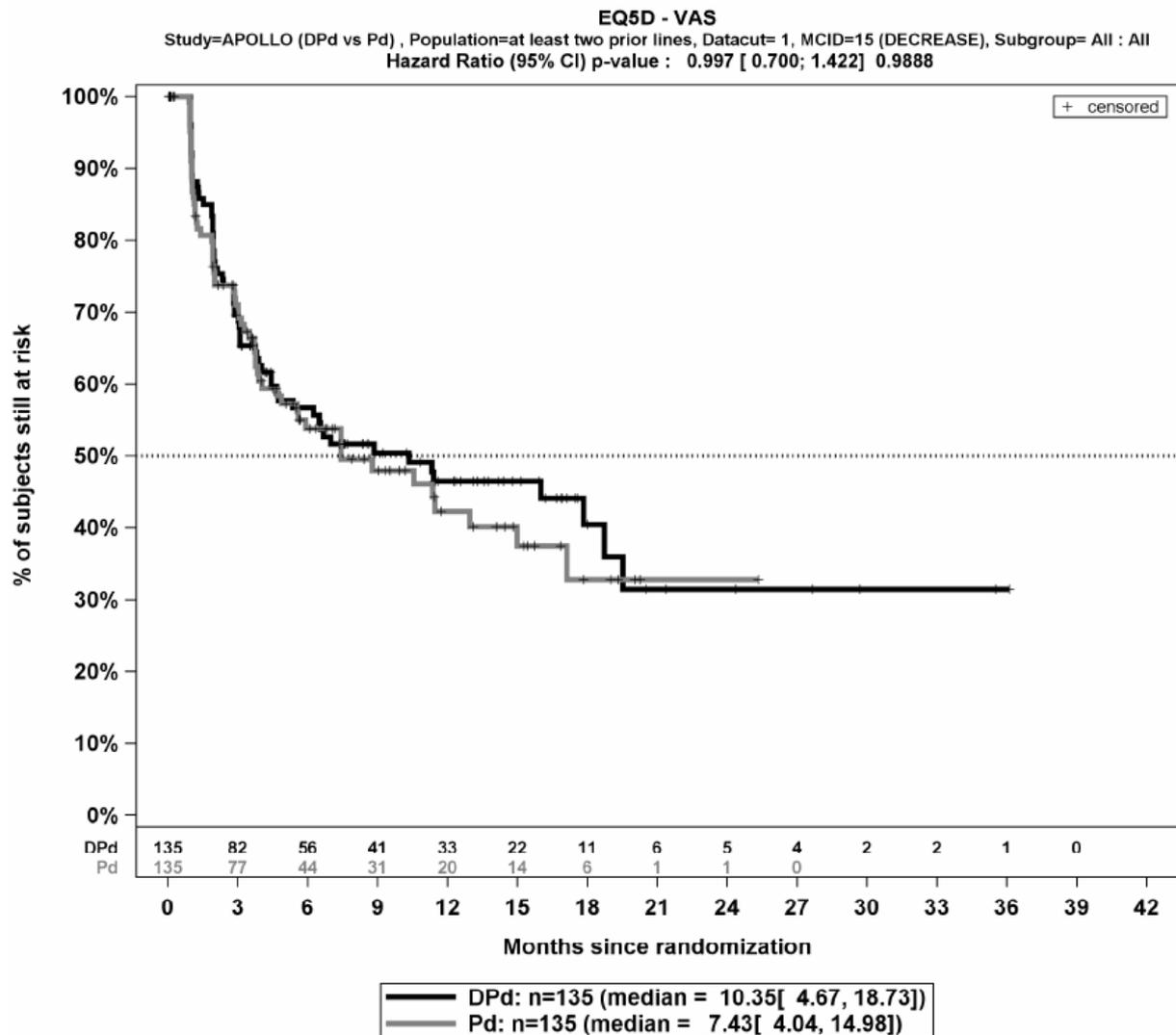


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

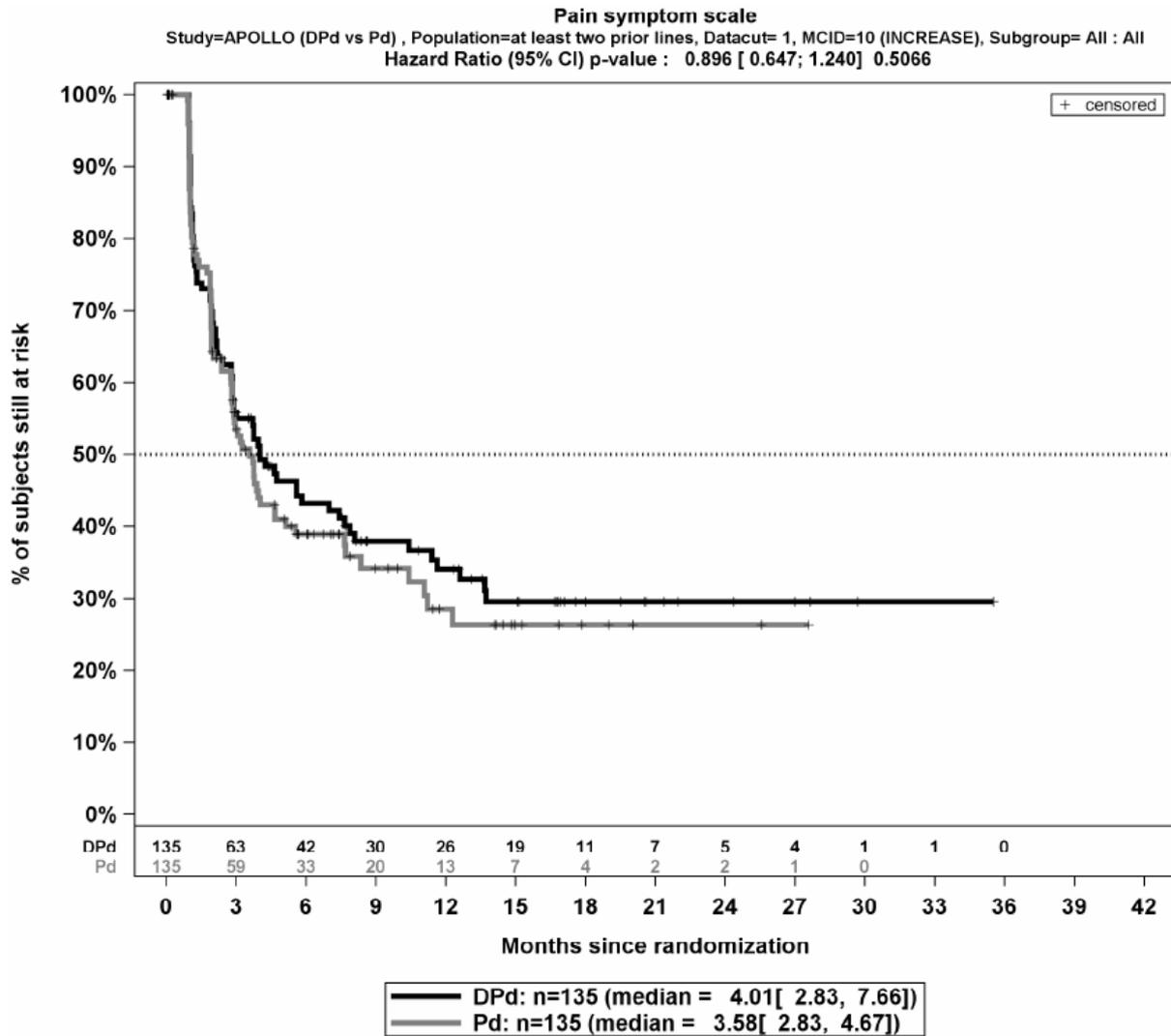


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerz, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

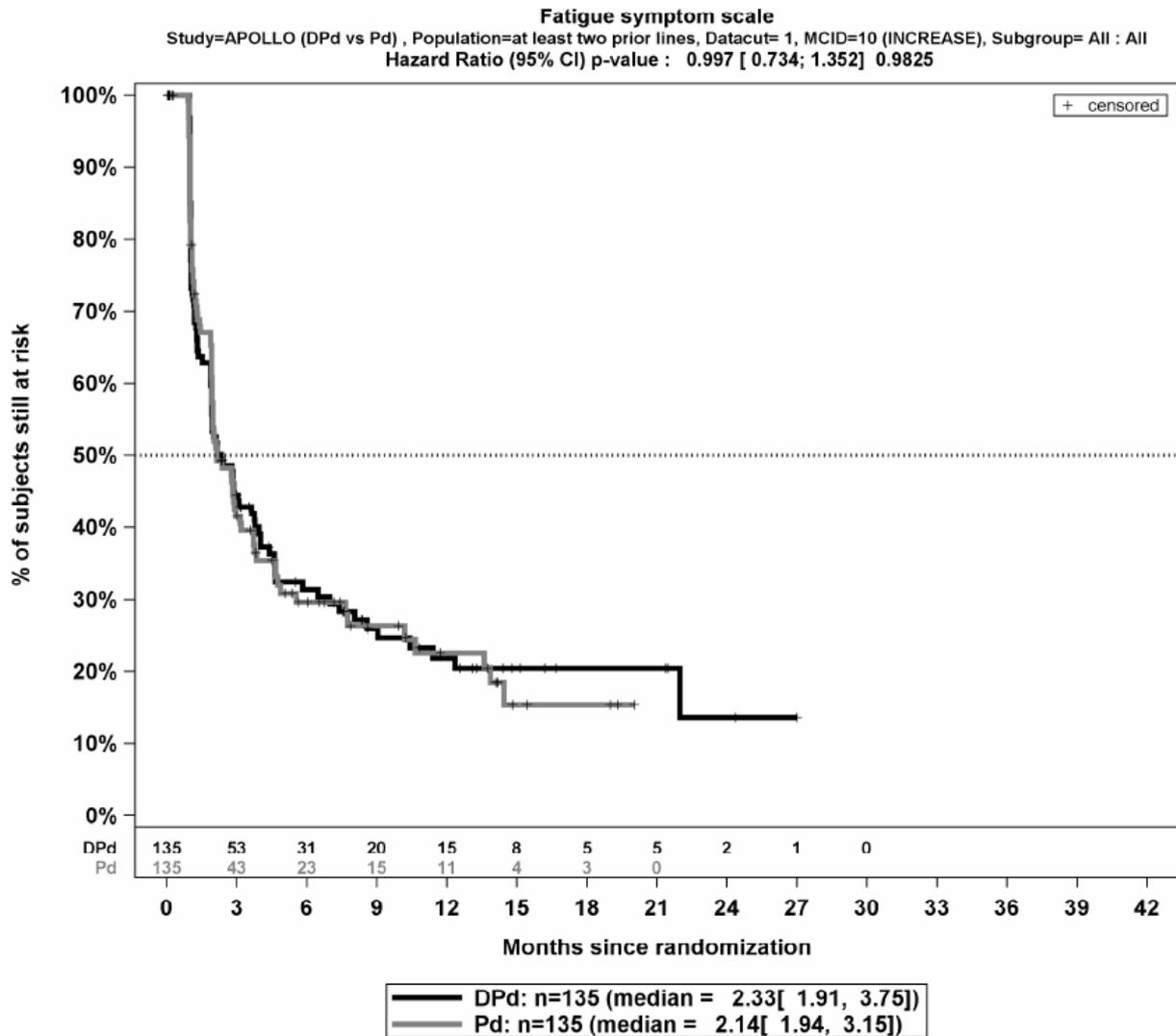


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

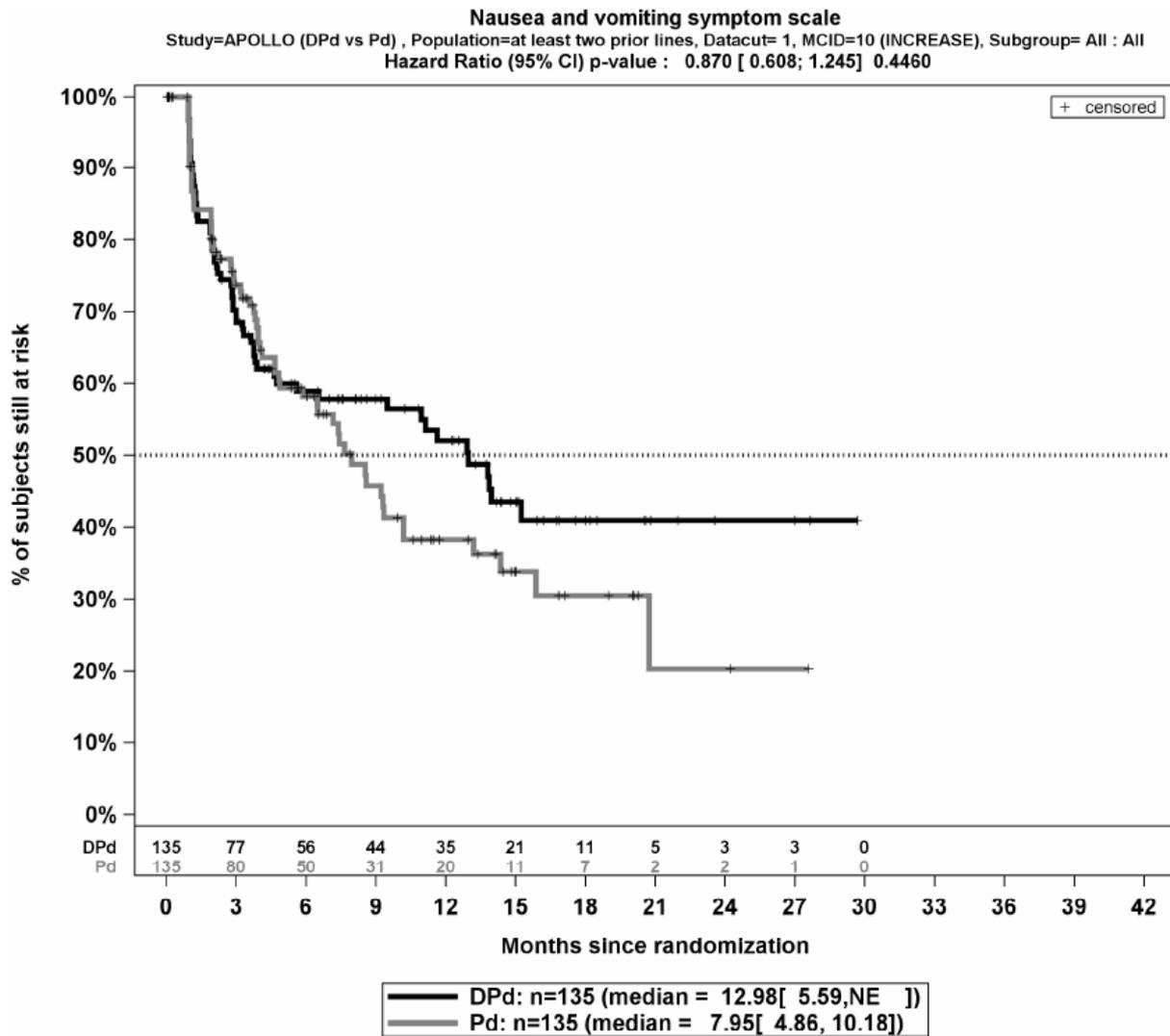


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

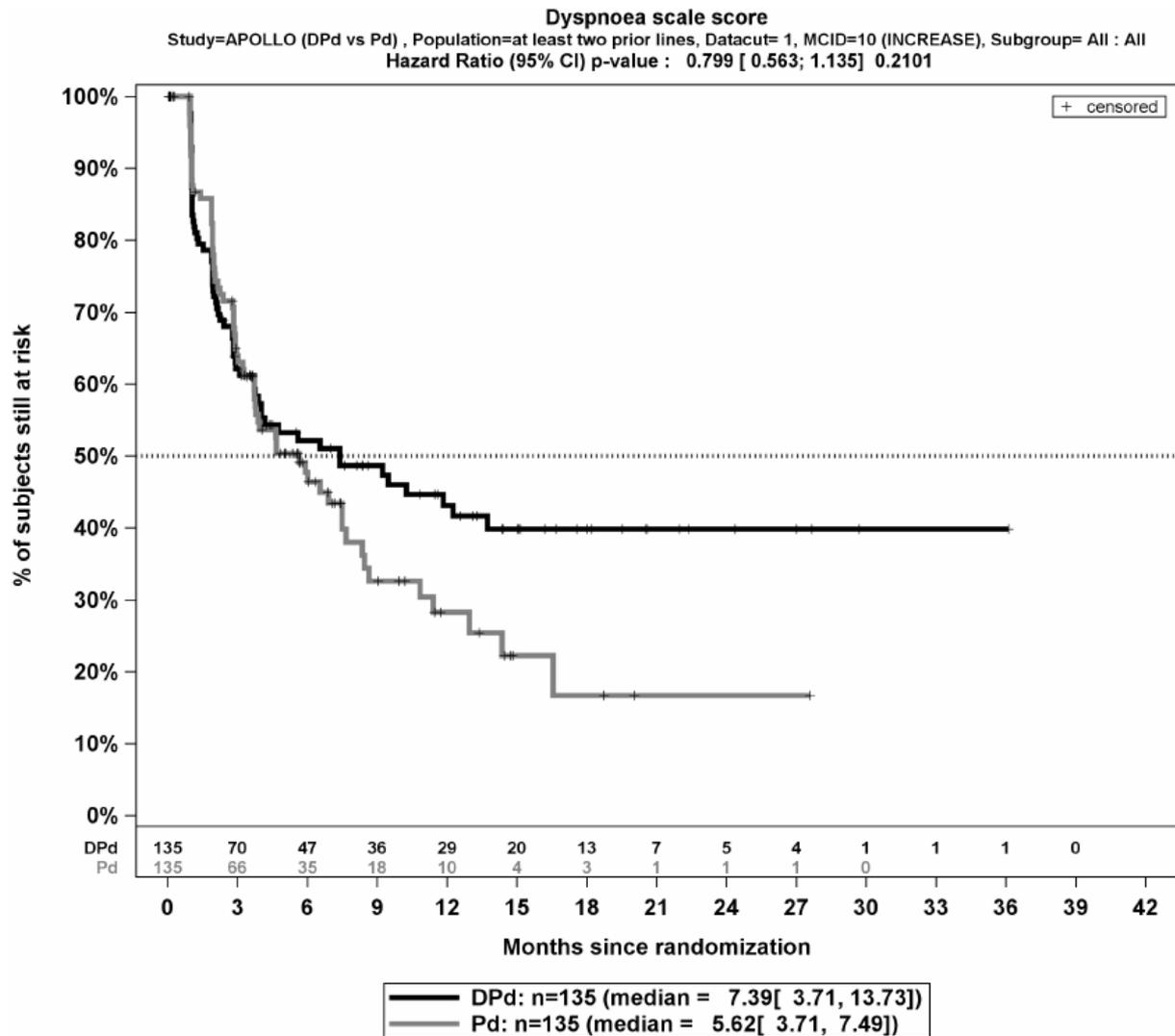


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

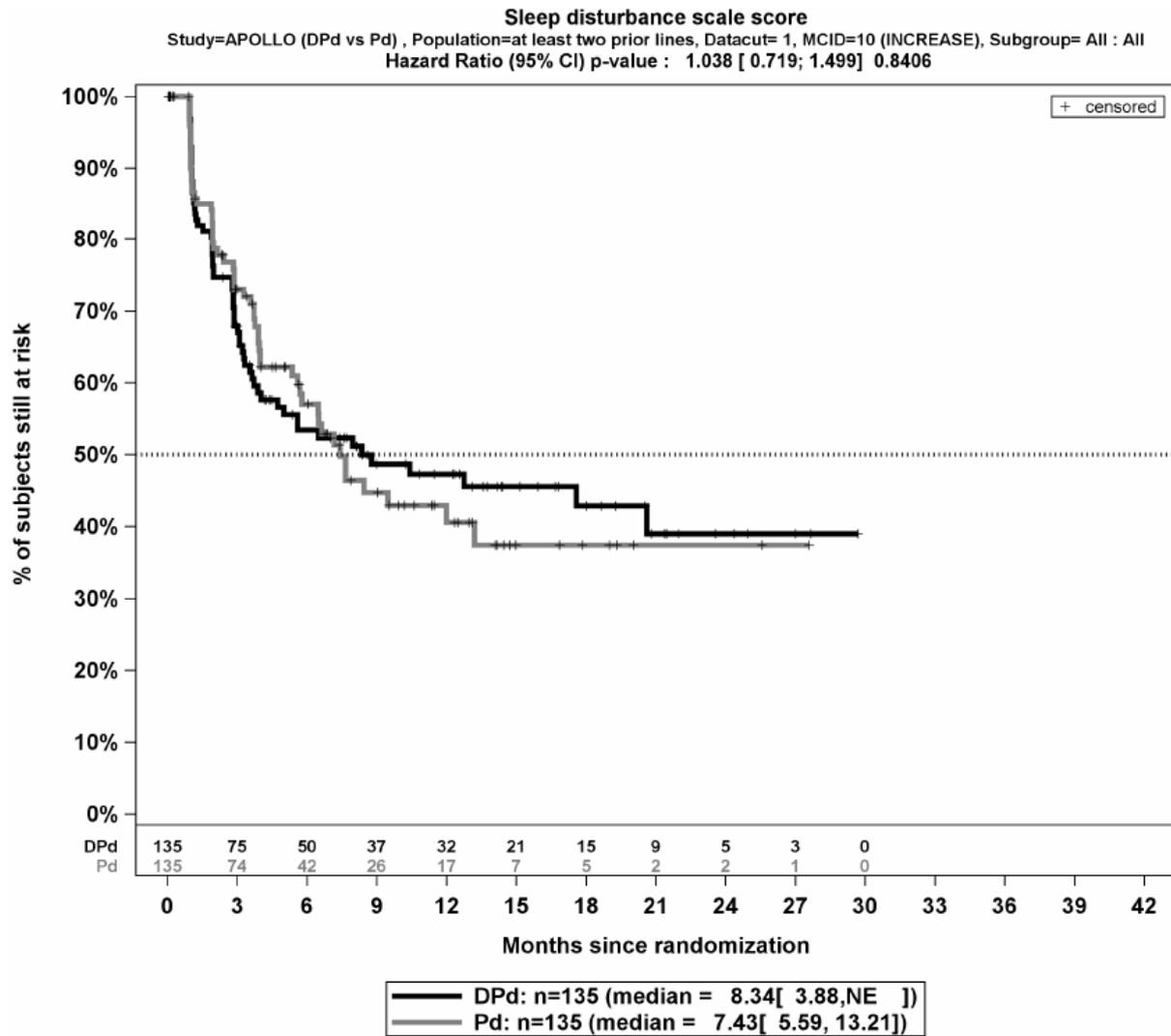


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

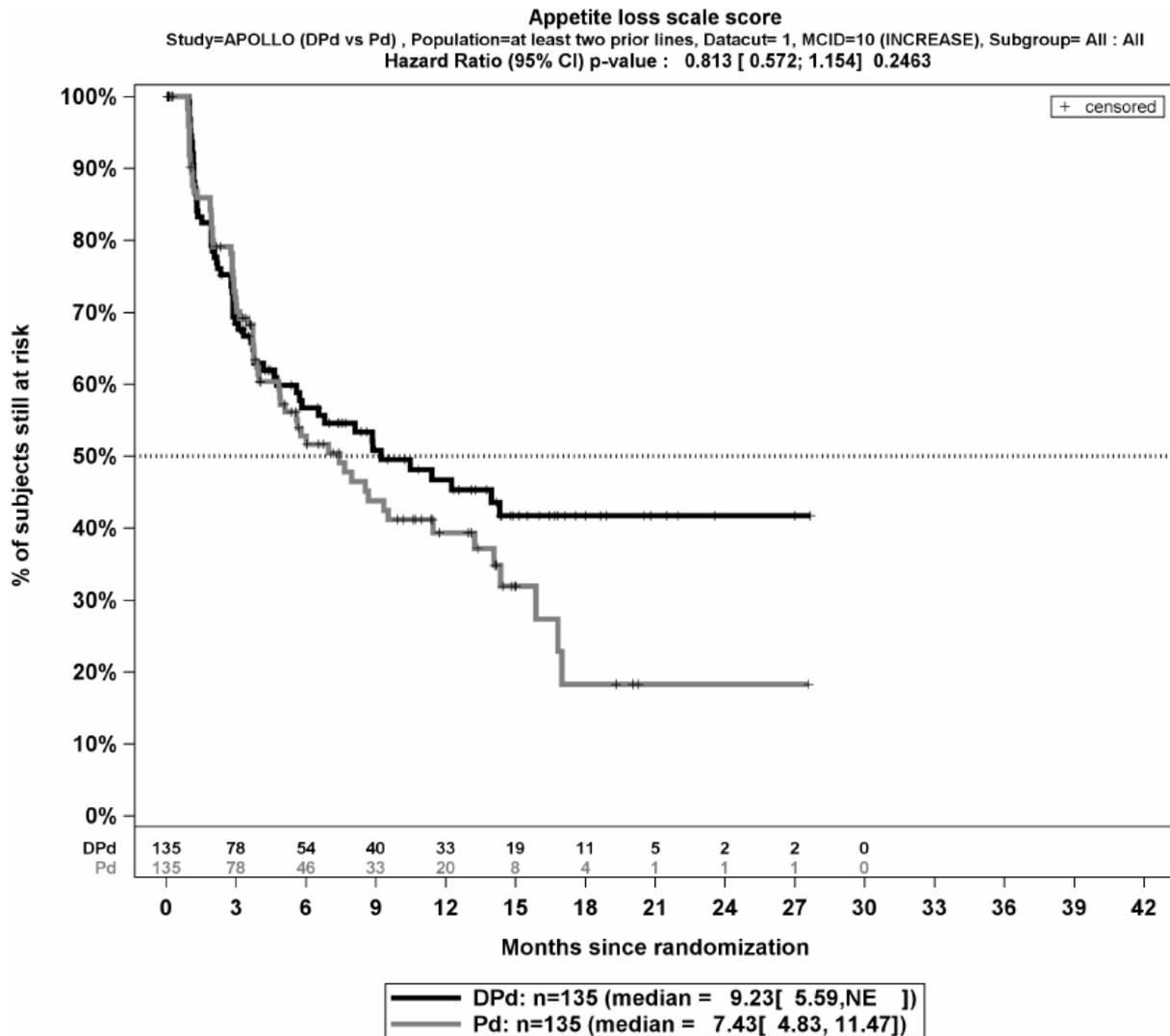


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitlosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

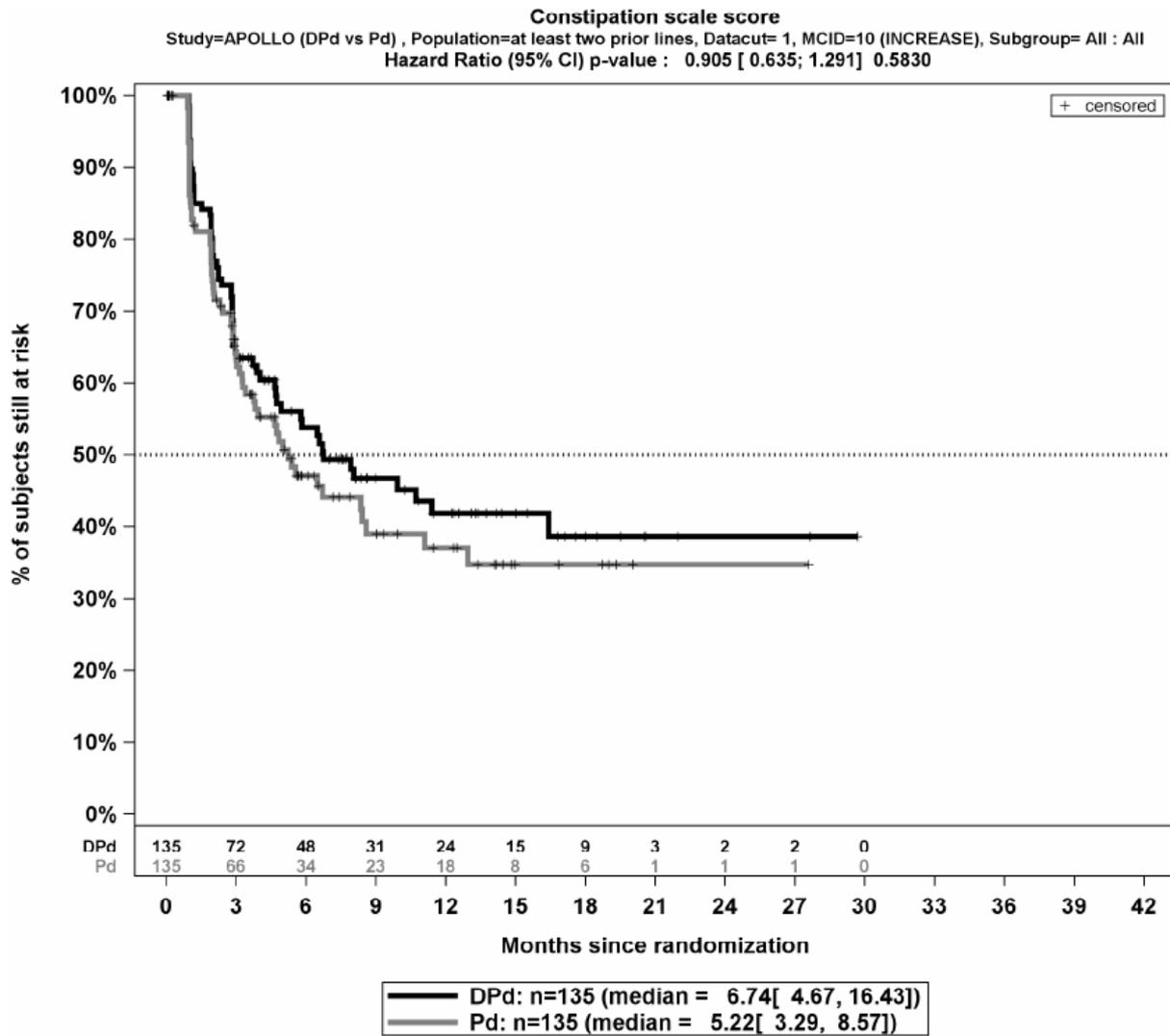


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Obstipation, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

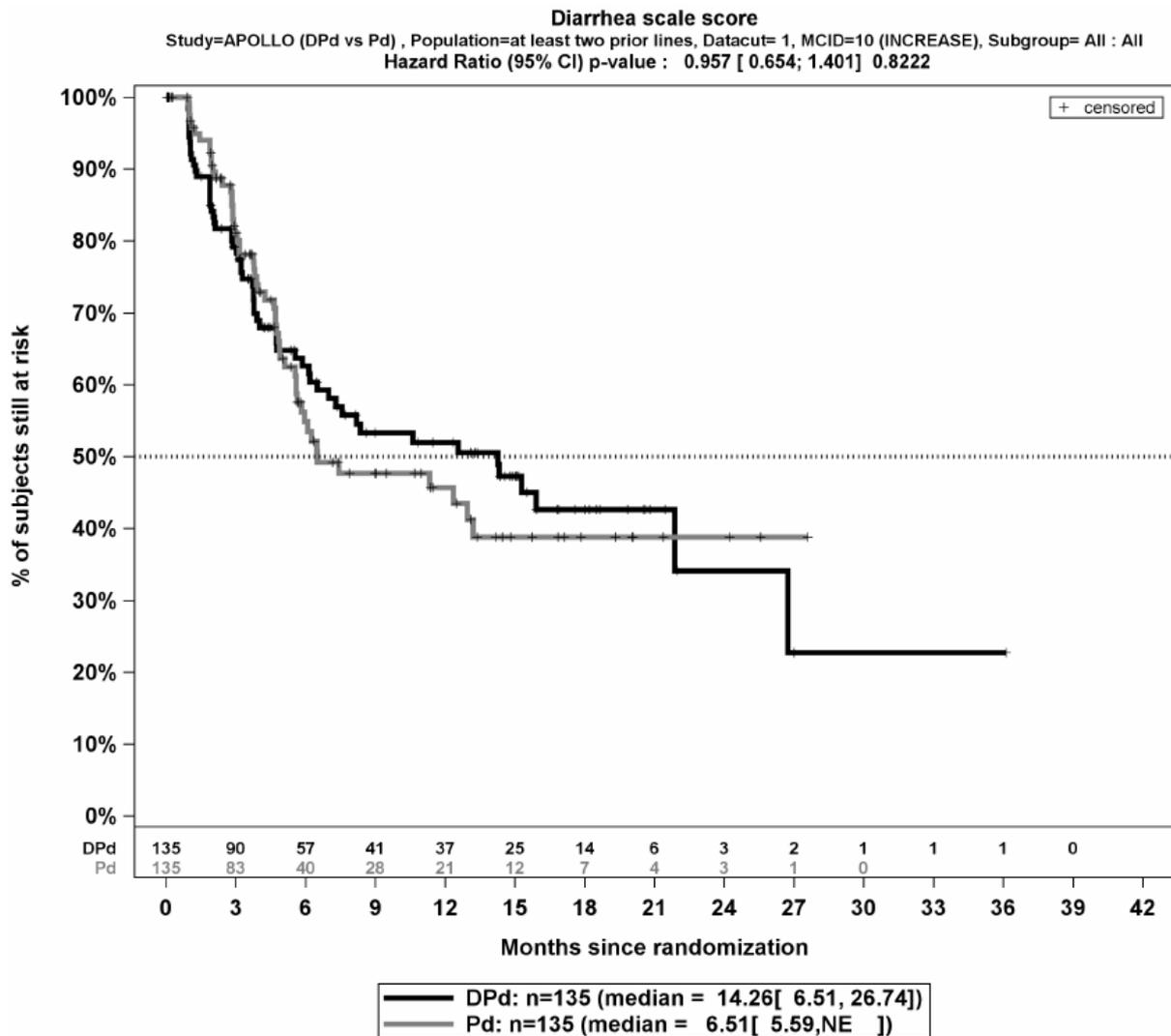


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

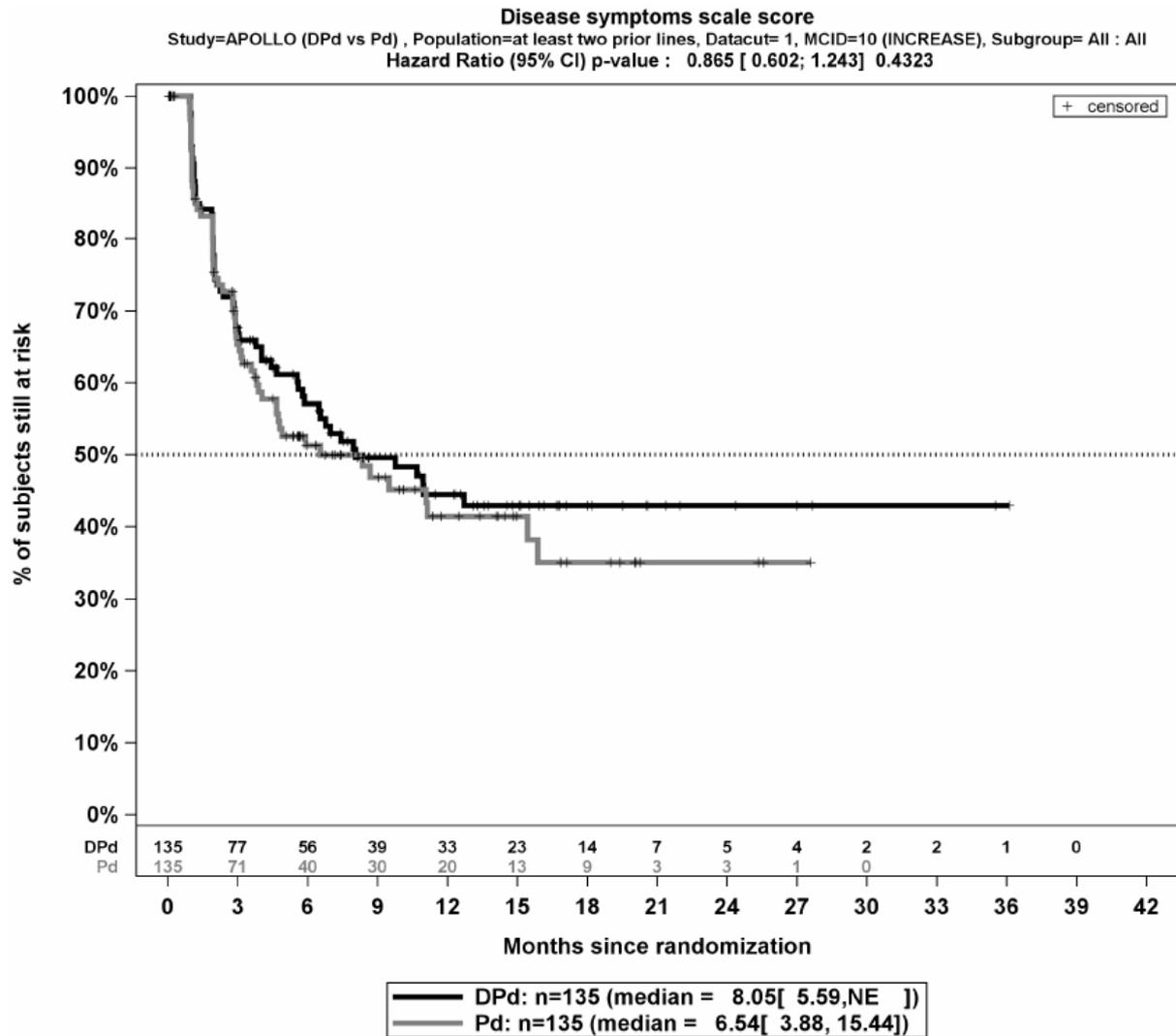


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

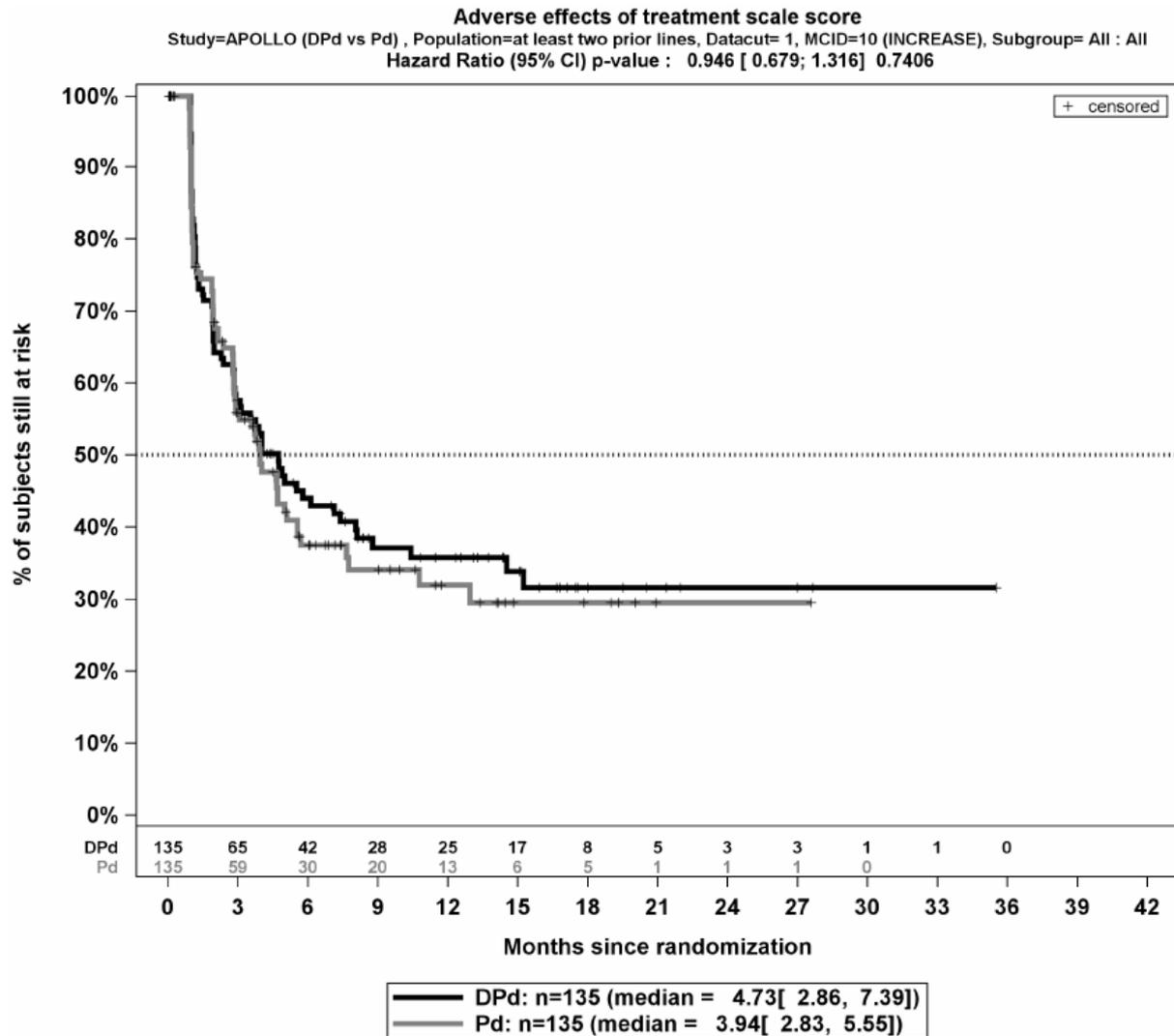


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Nebenwirkung der Therapie, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

D.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

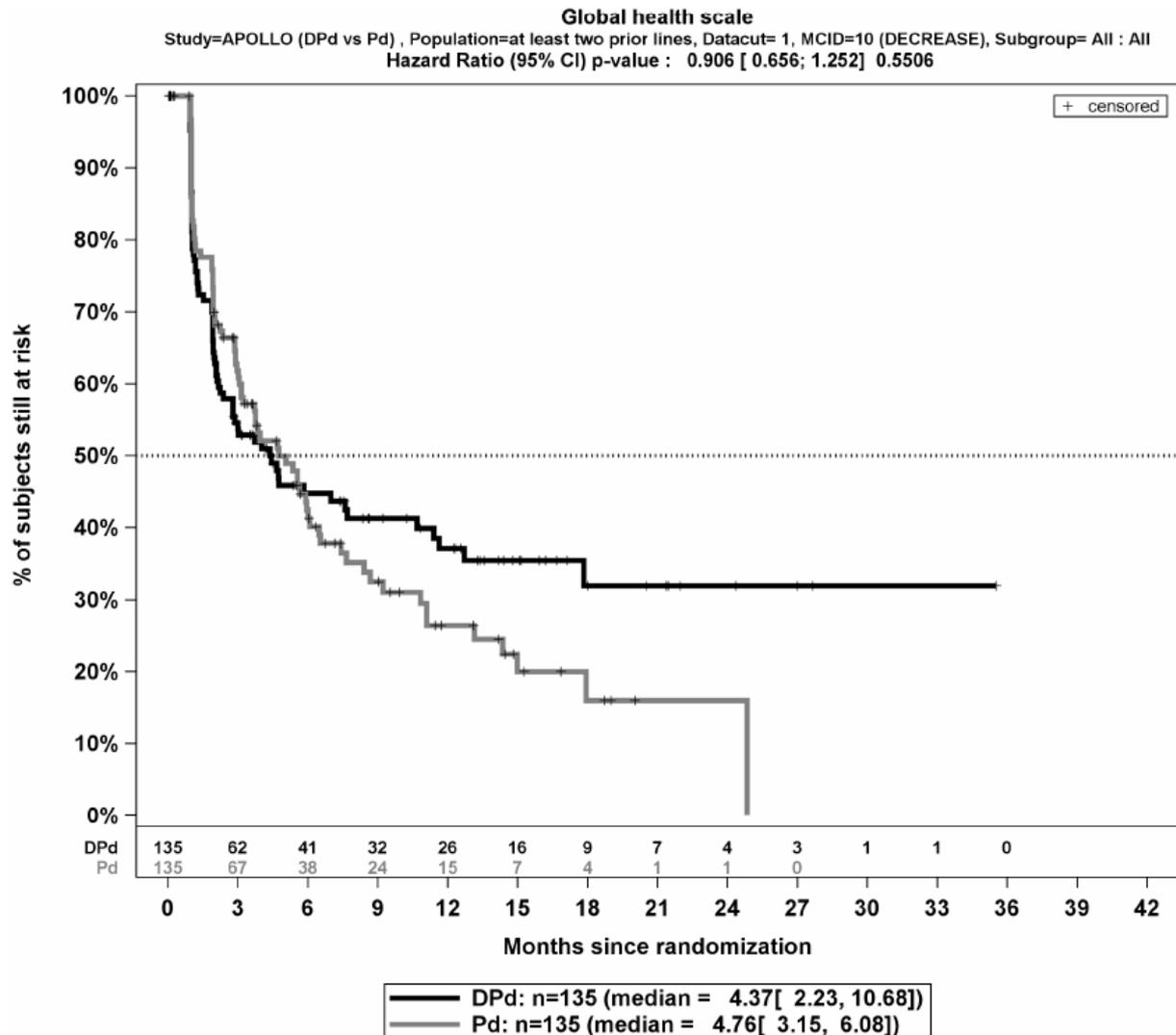


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

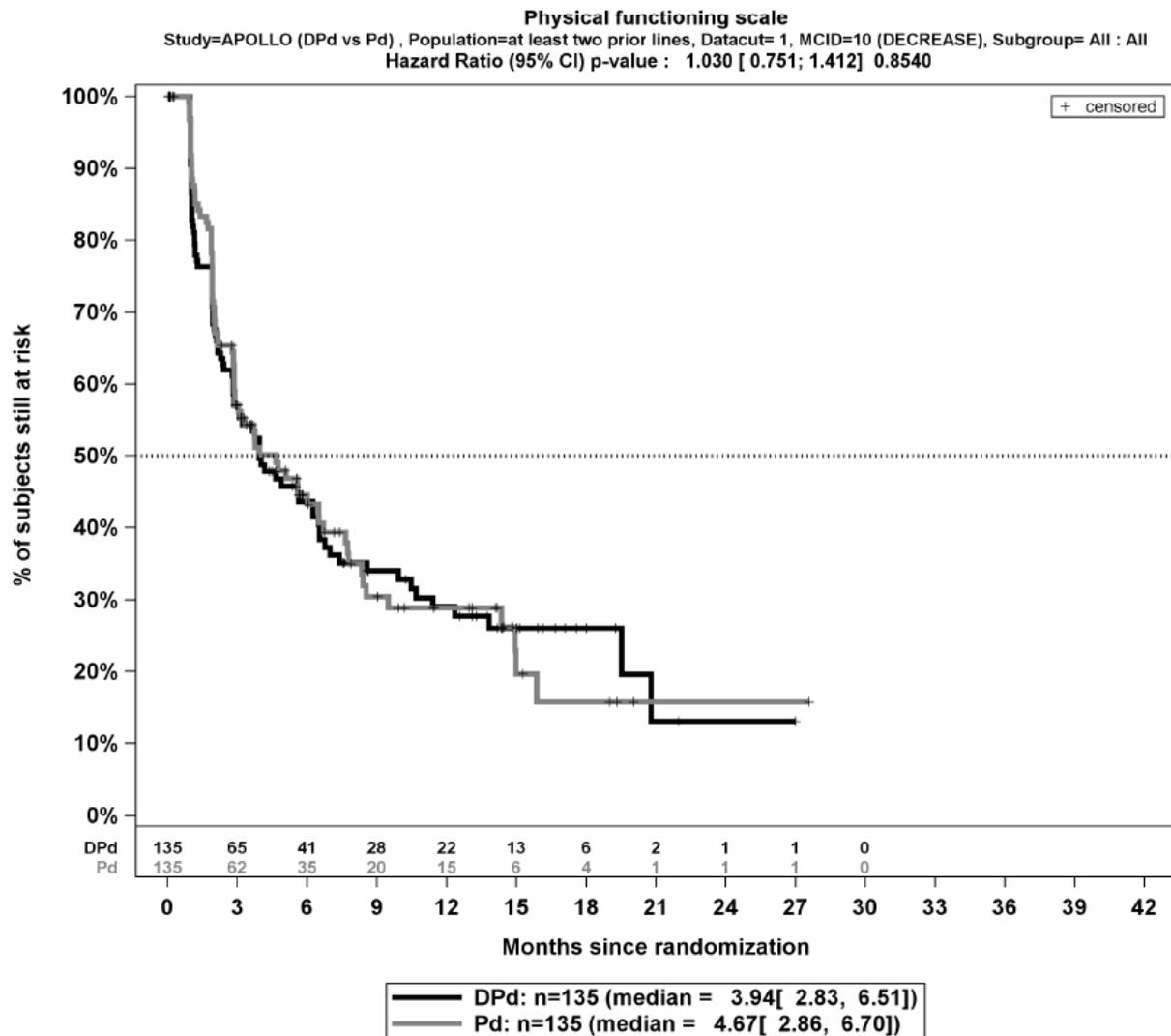


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

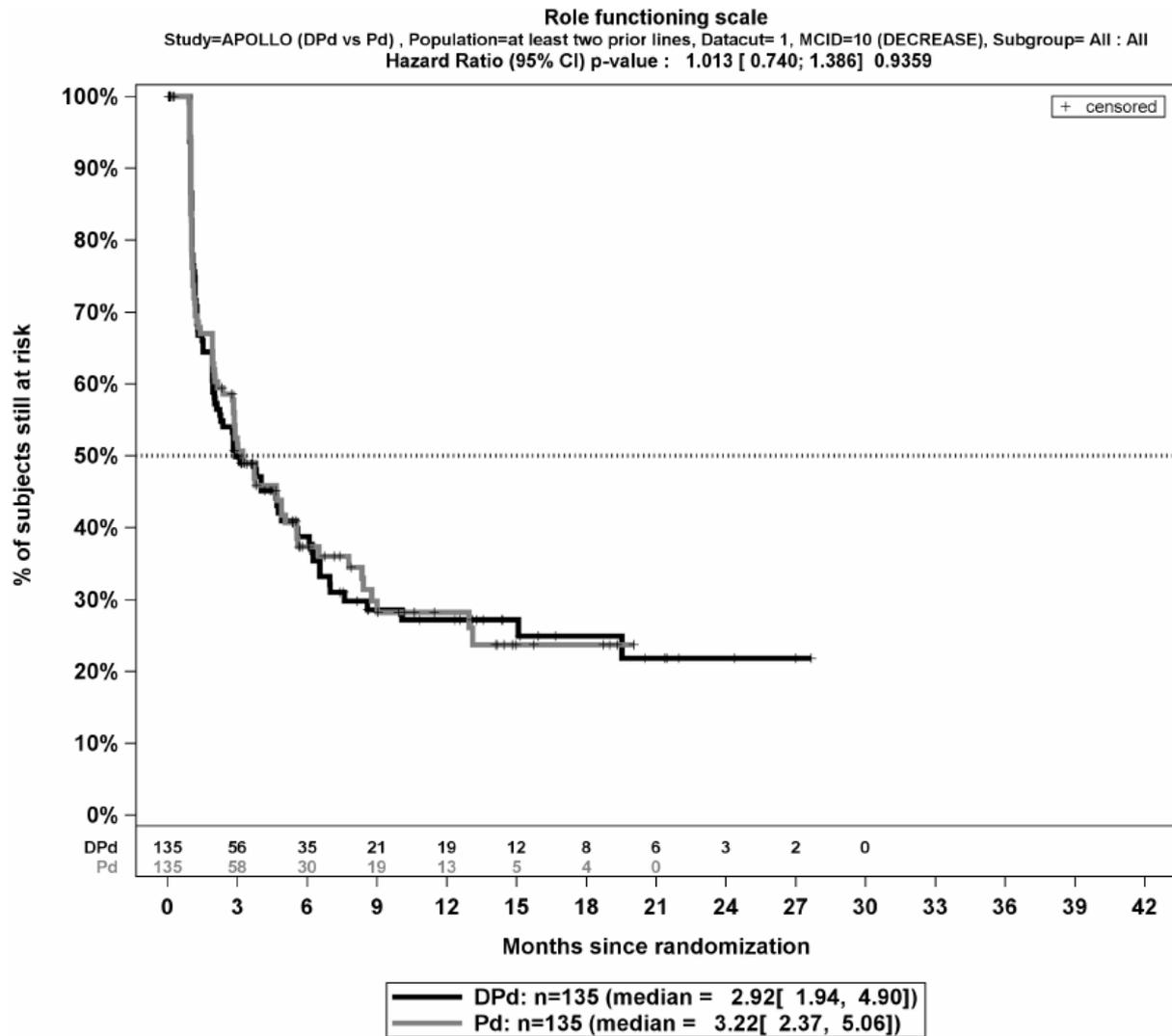


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

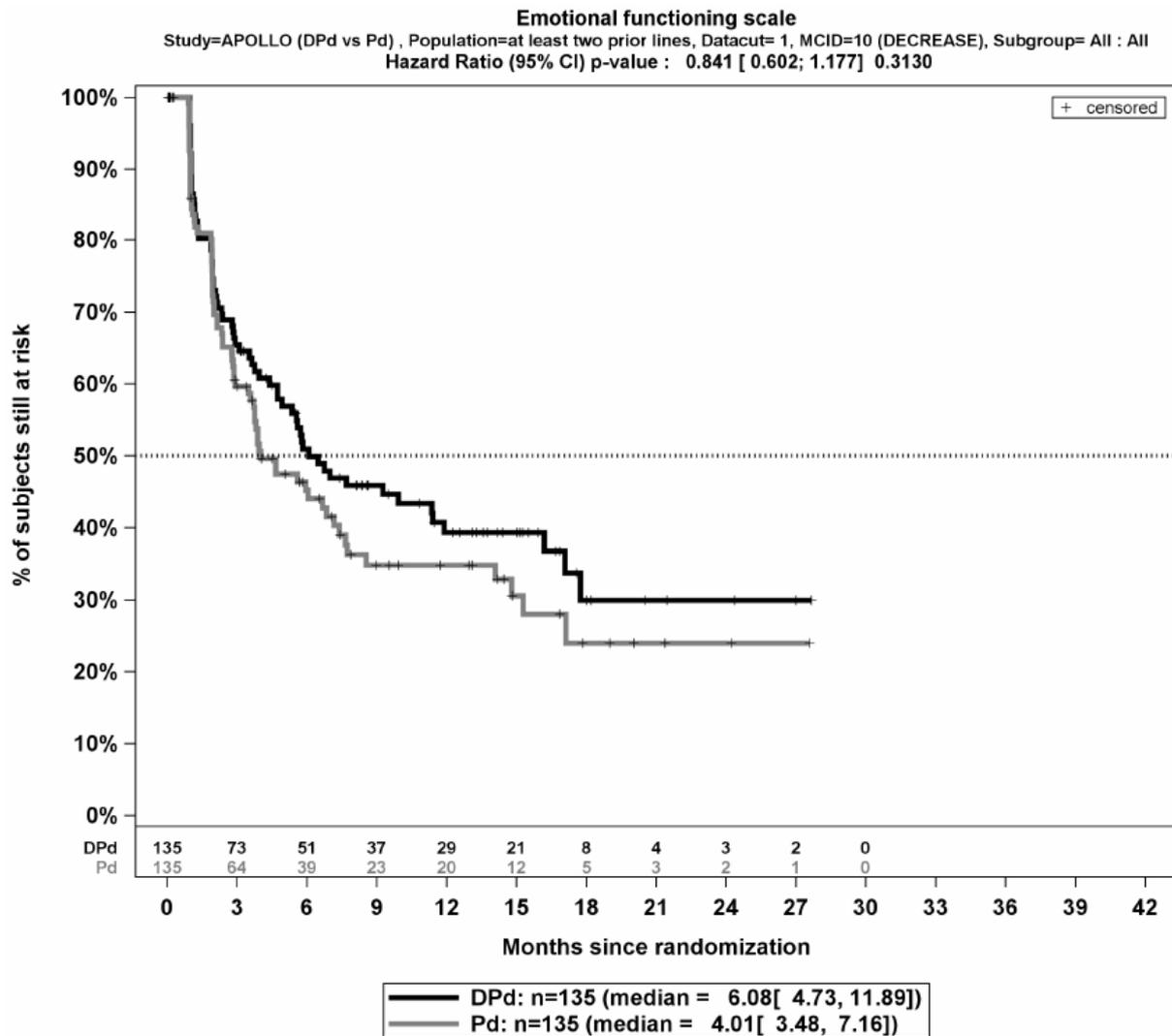


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

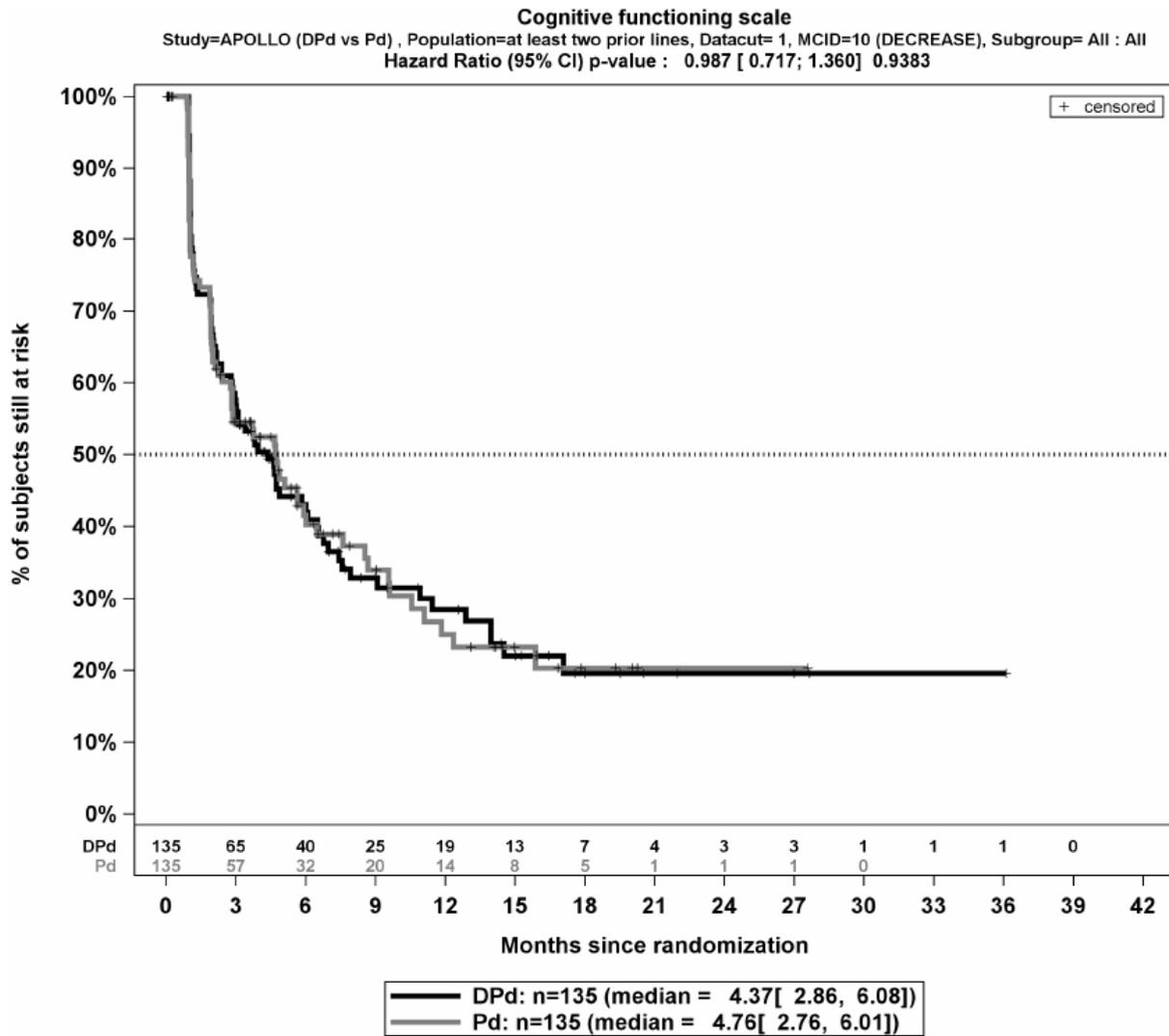


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

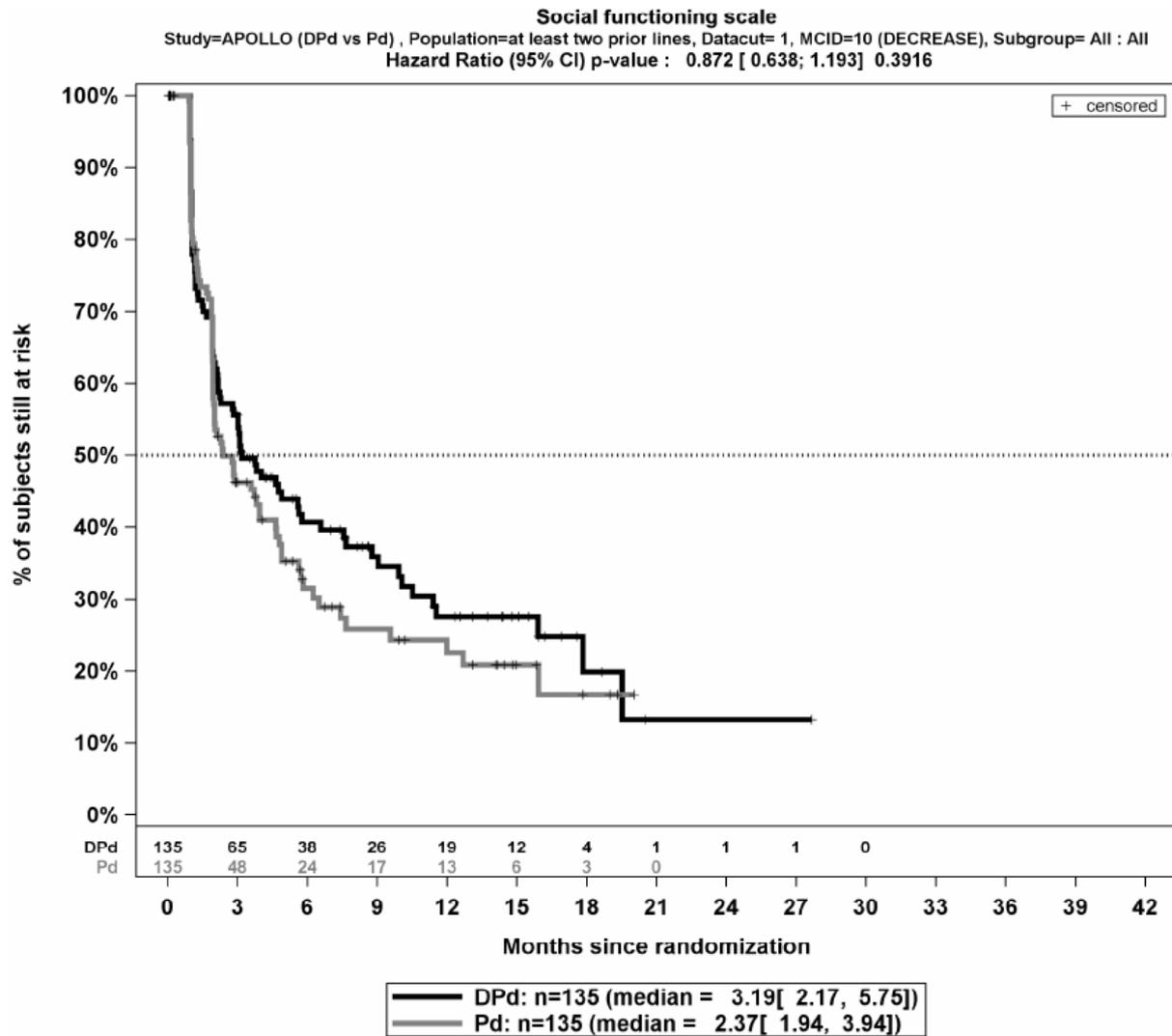


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

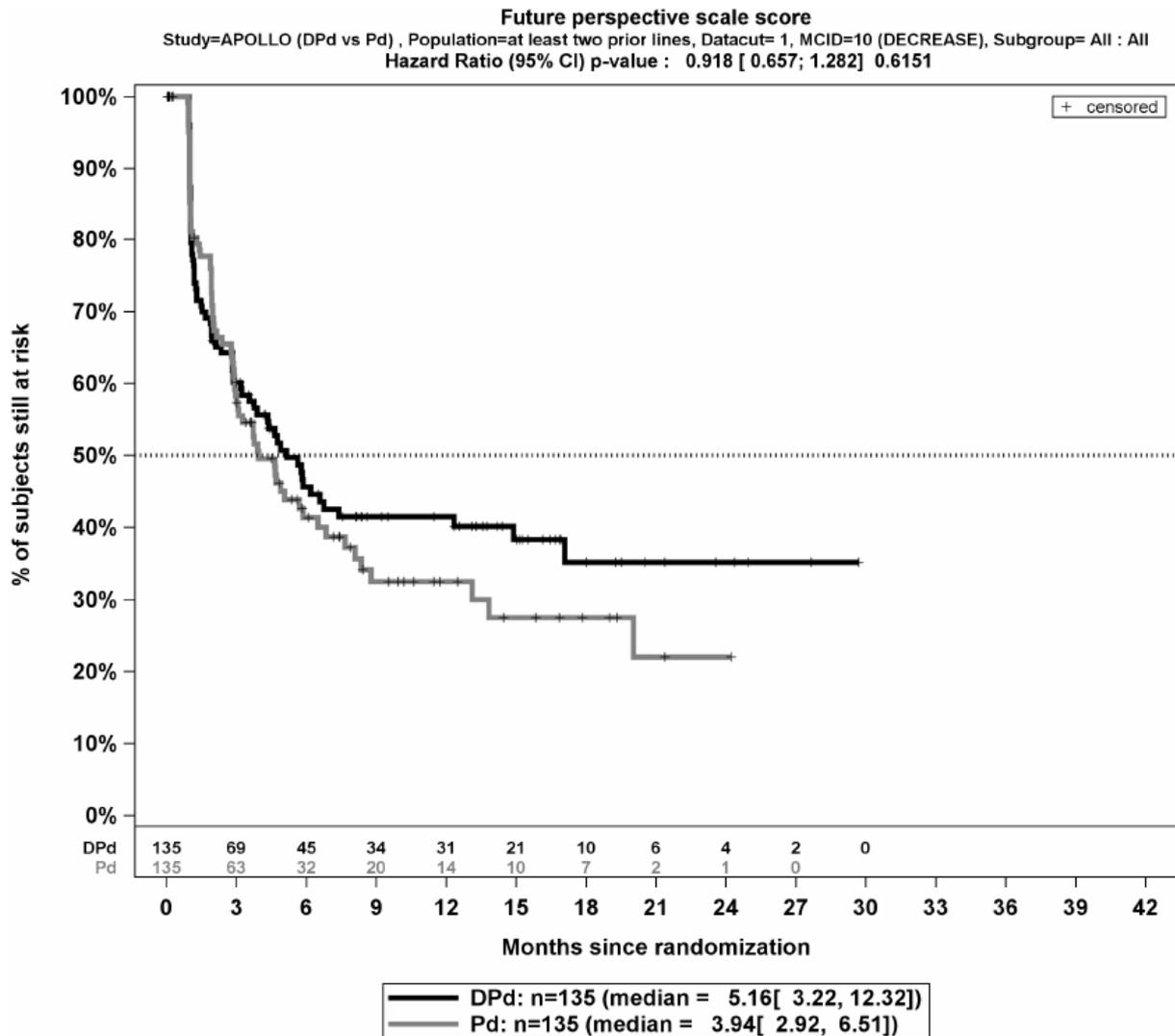


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

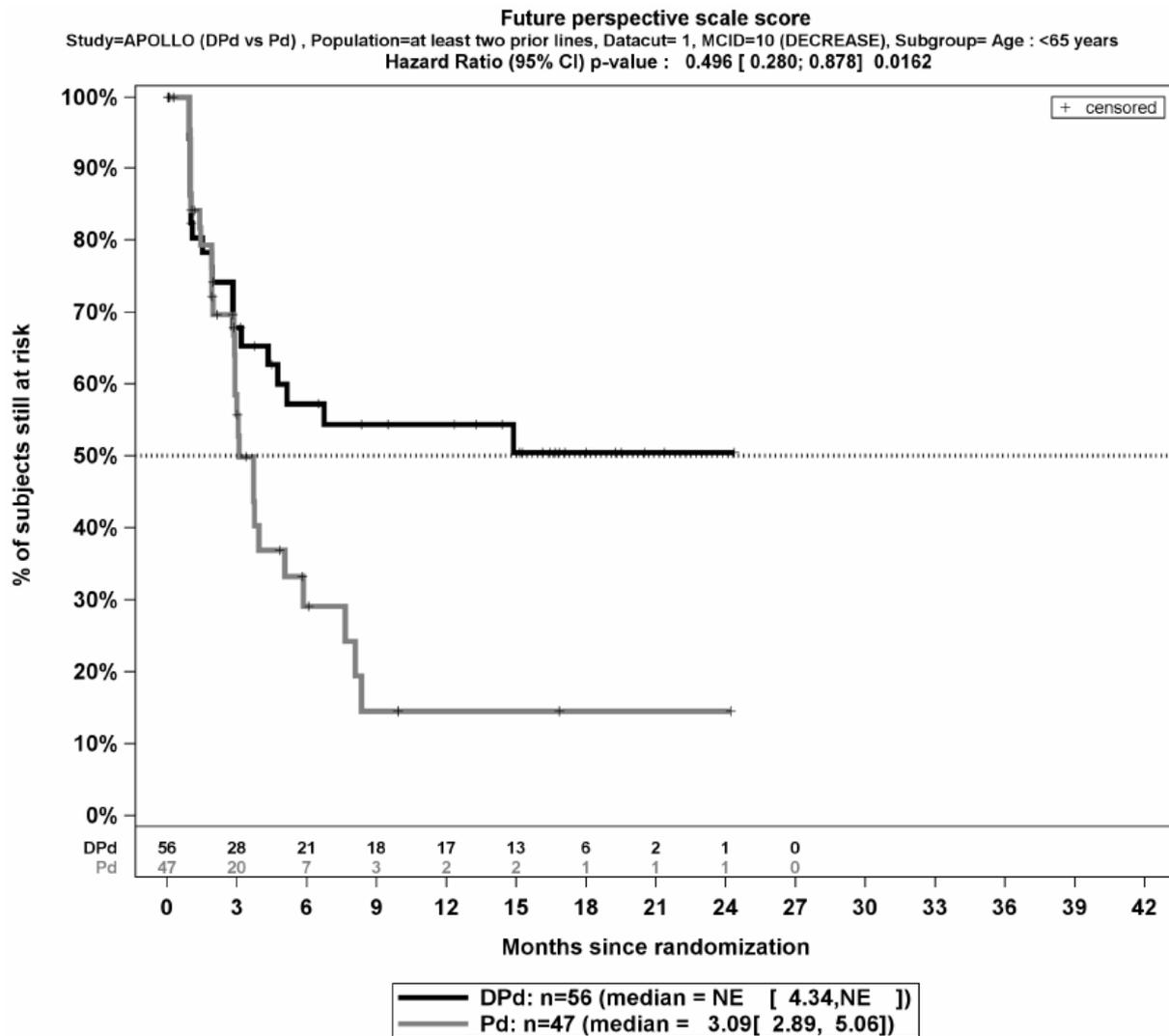


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

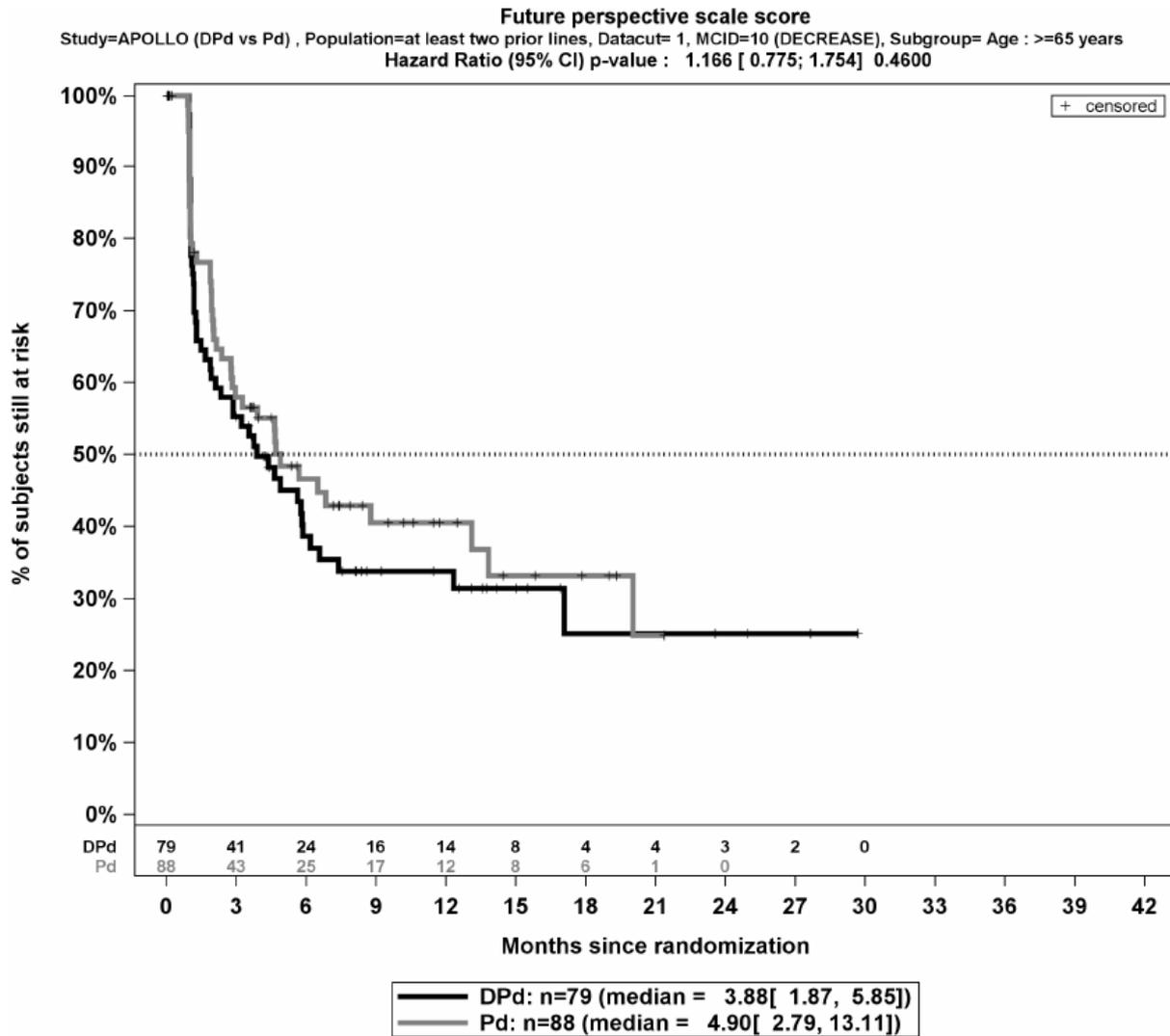


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (≥ 65 Jahre), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

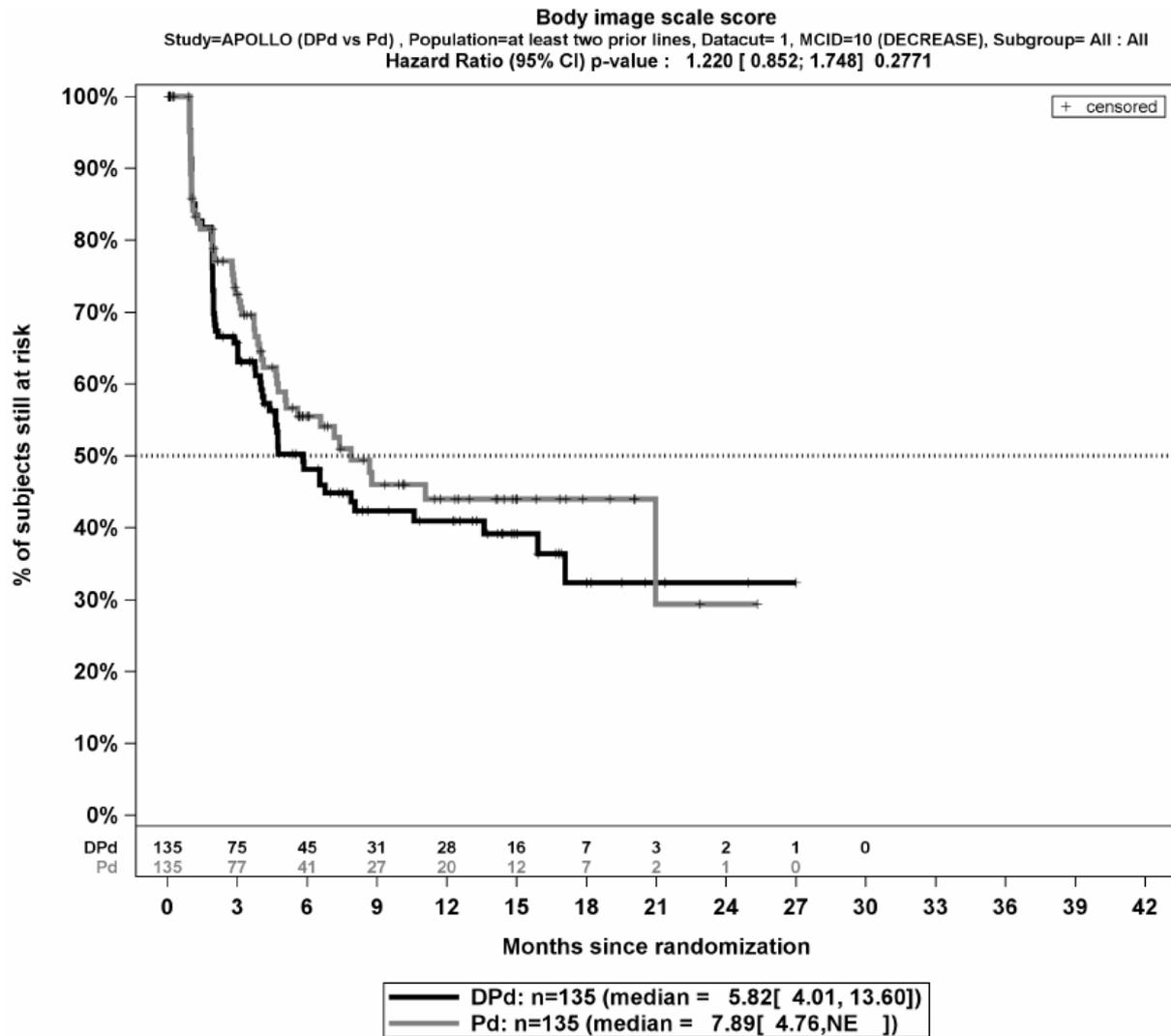


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

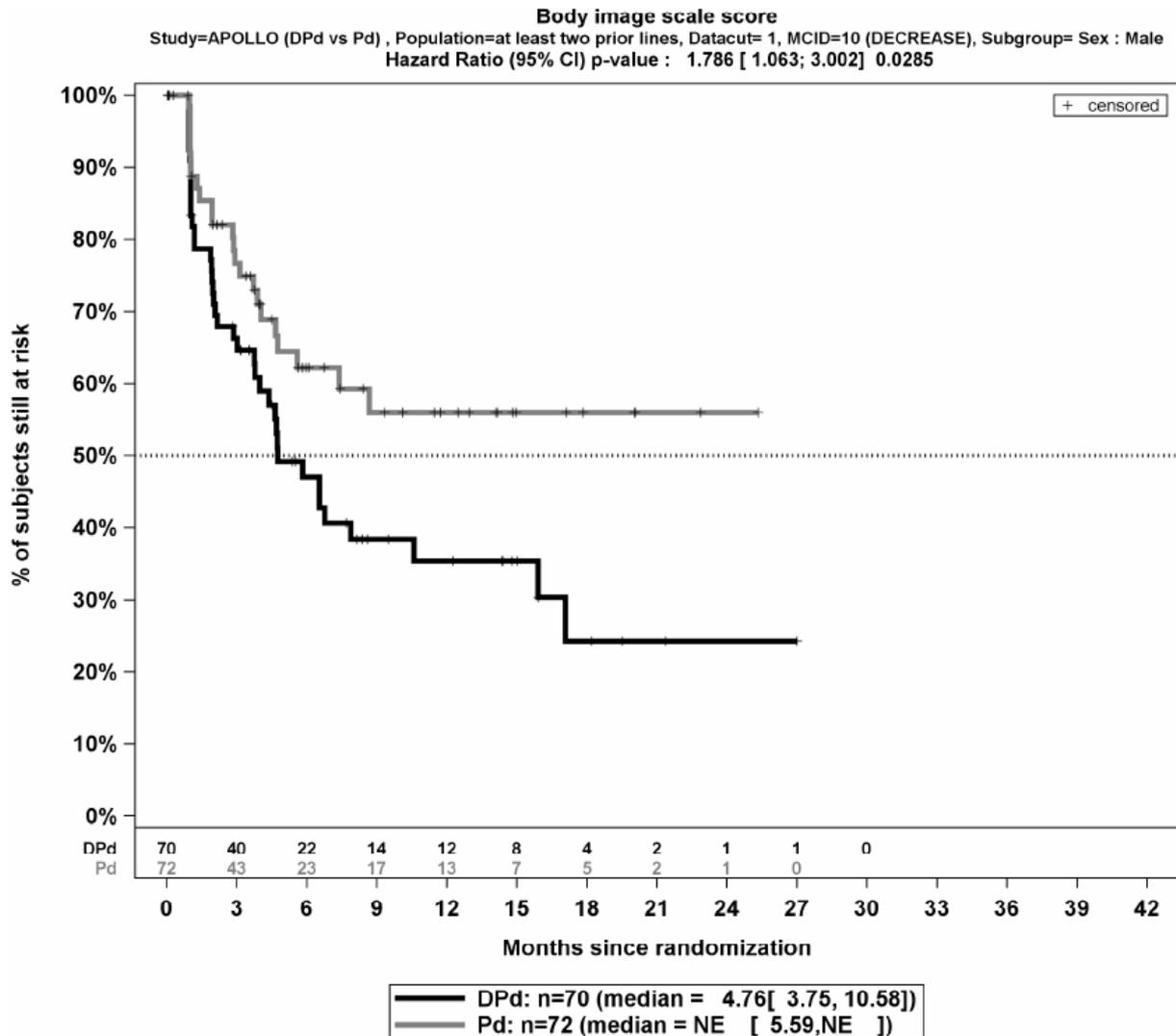


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Geschlecht (männlich), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

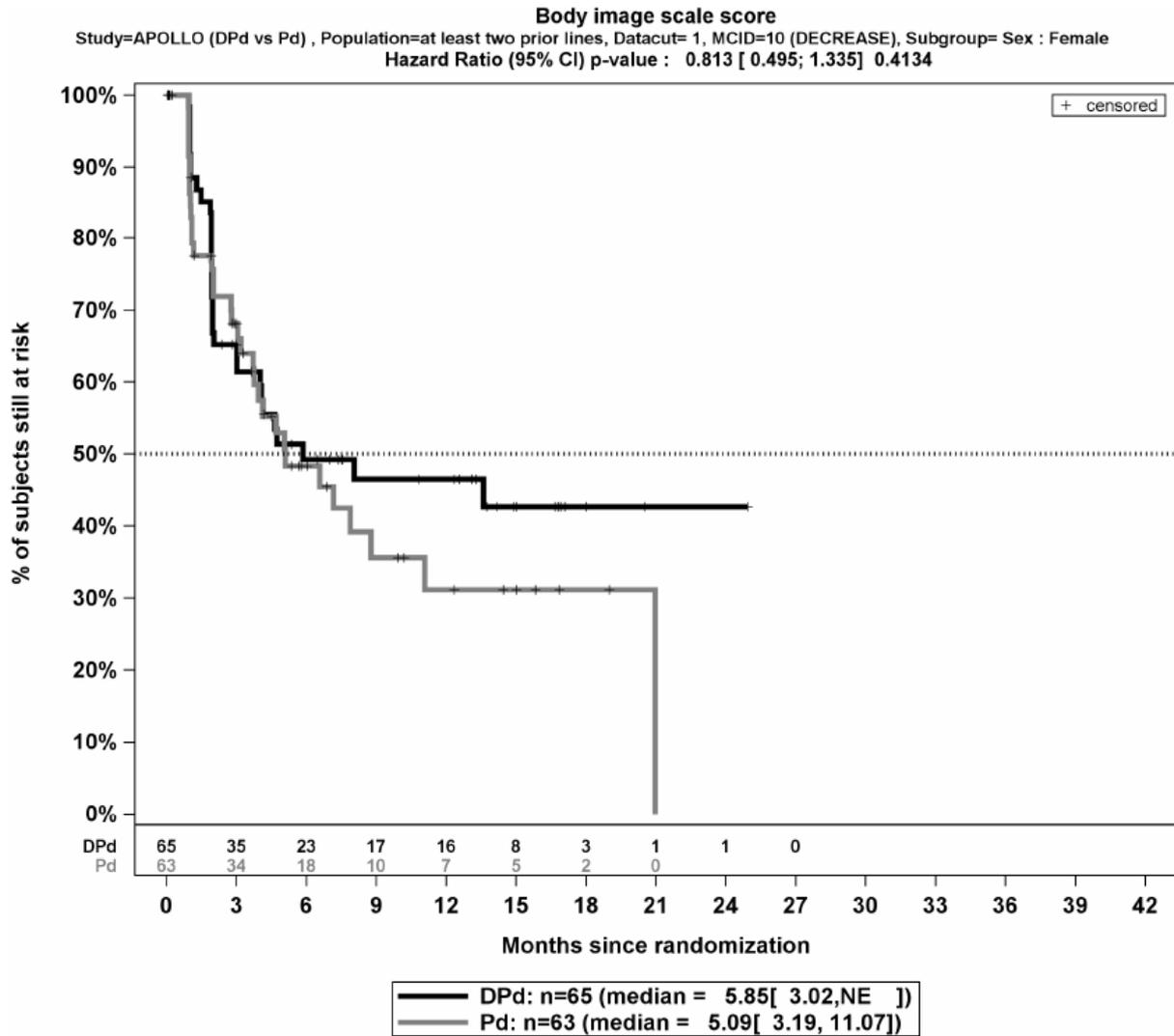


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Geschlecht (weiblich), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 21.07.2020)

D.4 Nebenwirkungen

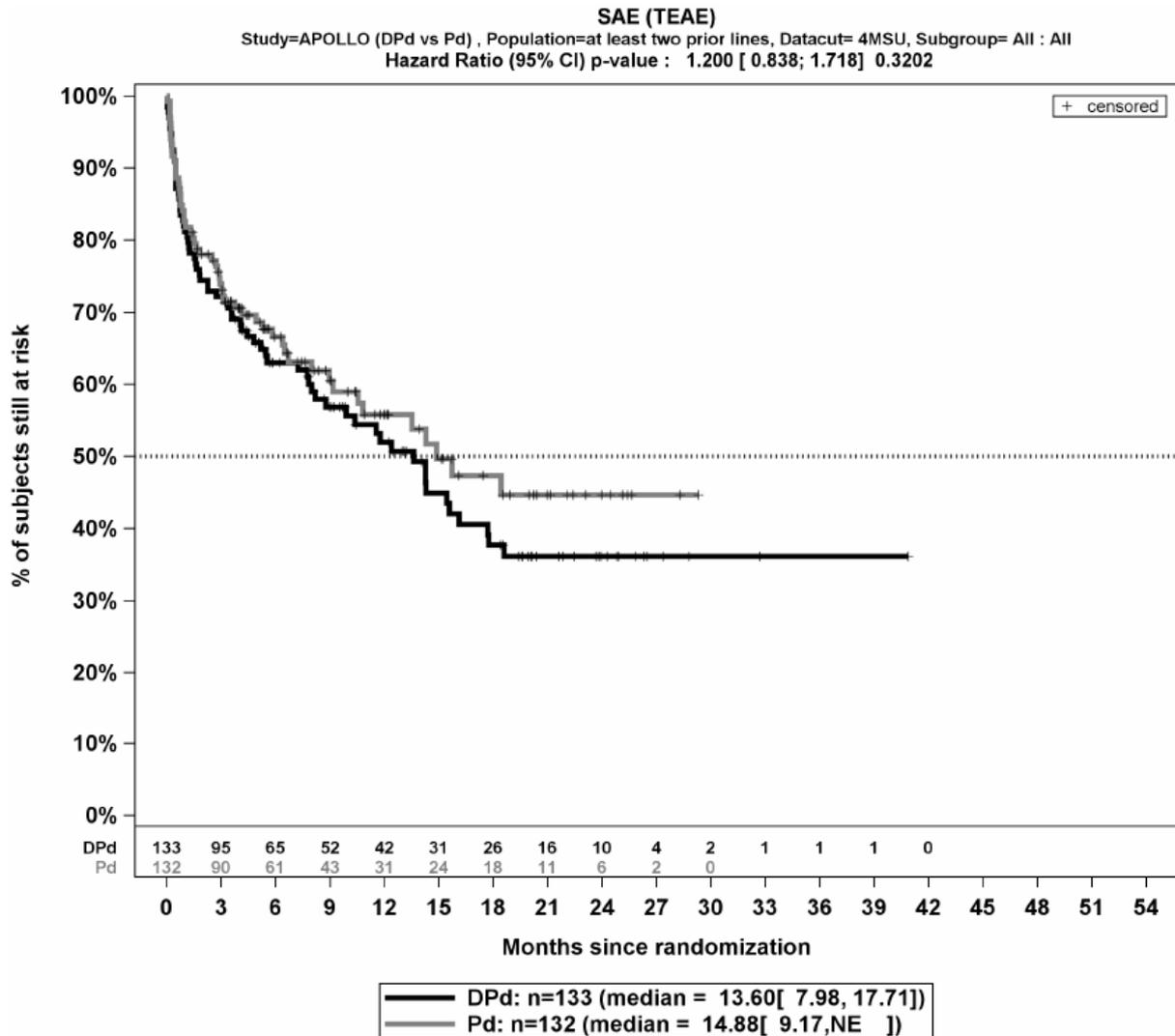


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 15.11.2020)

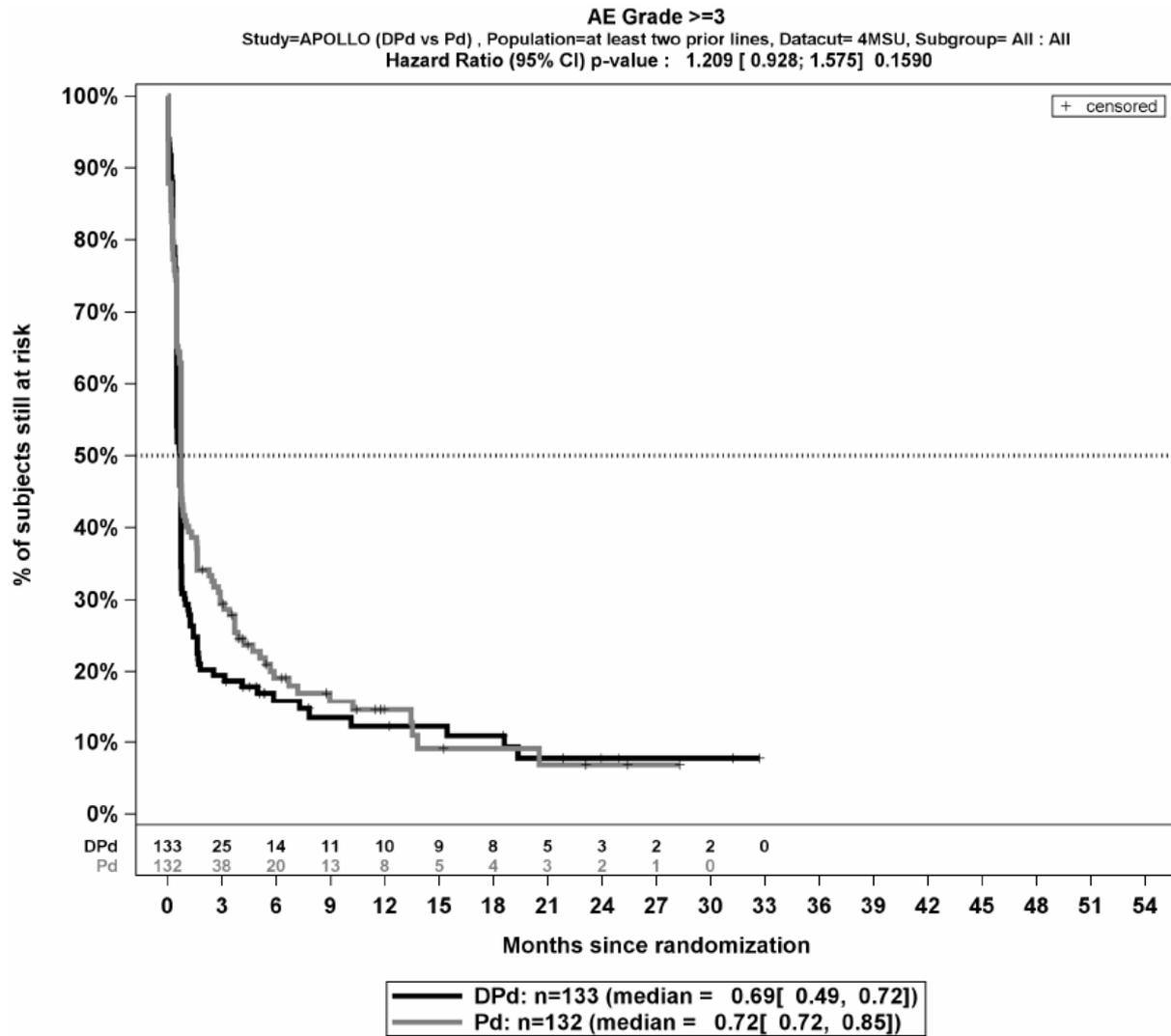


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 15.11.2020)

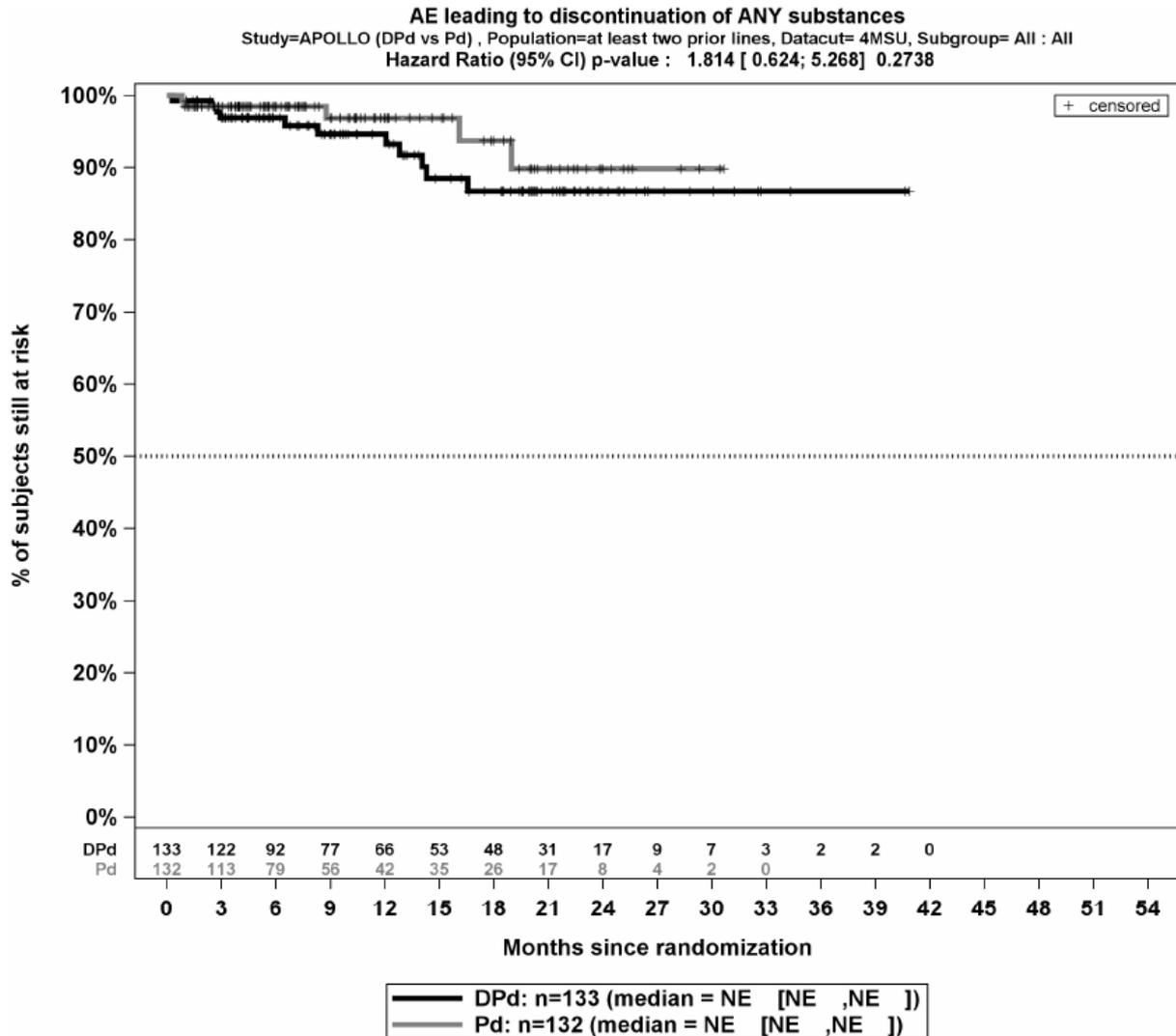


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zu Abbruch (≥ 1 Wirkstoffkomponente) wegen UEs, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 15.11.2020)

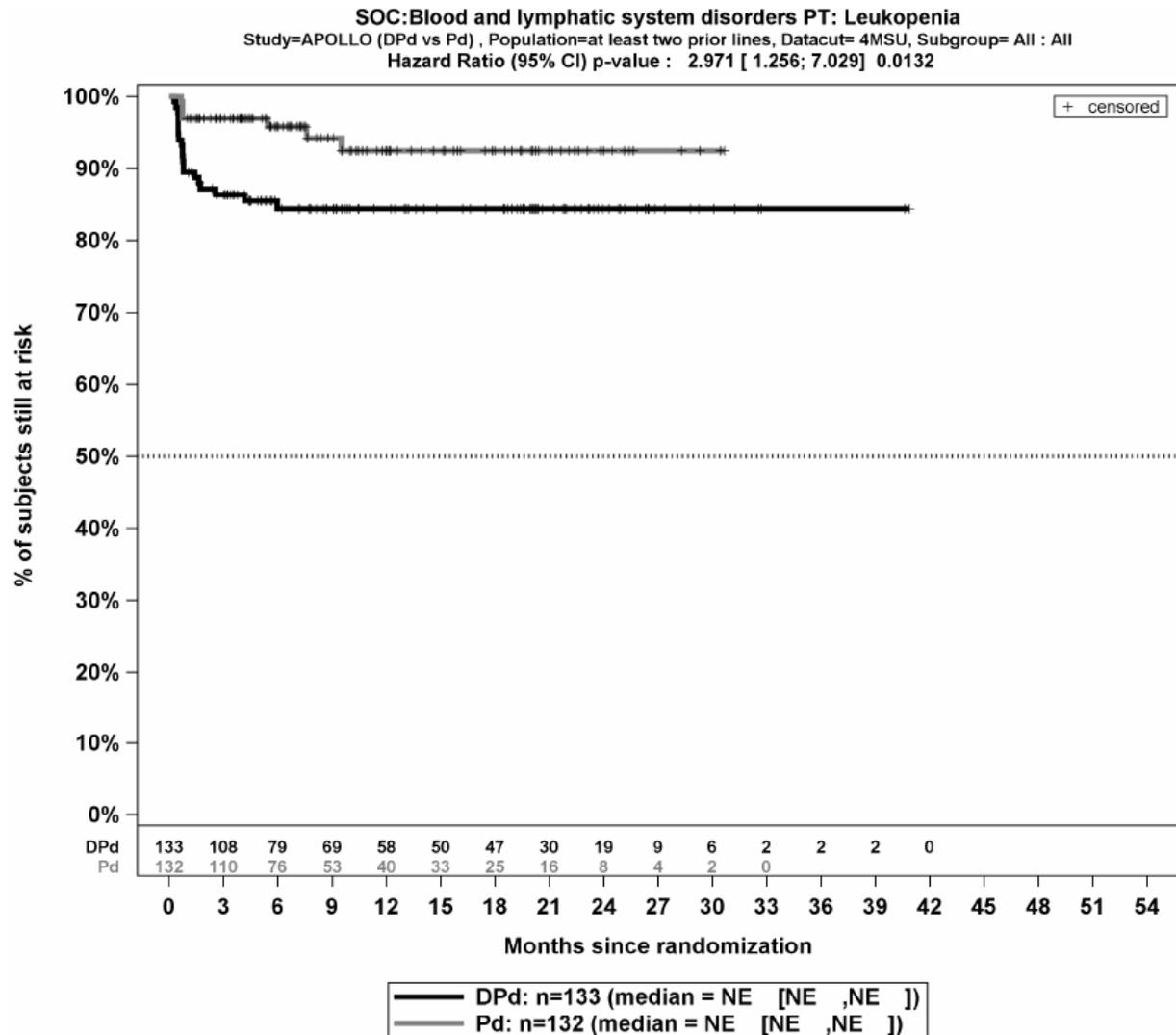


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zu Leukopenie (PT, schwere UEs), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 15.11.2020)

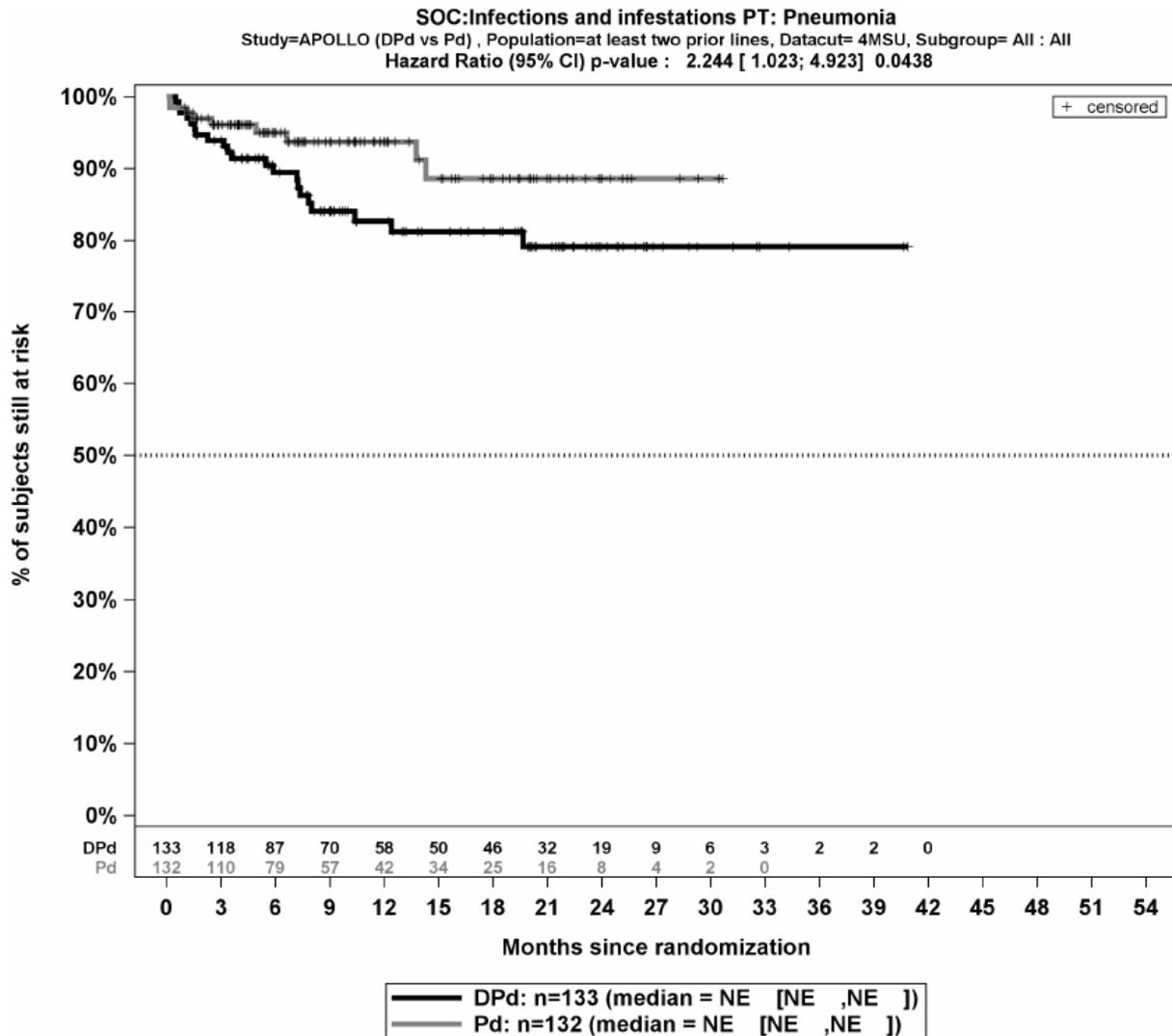


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zu Pneumonie (PT, schwere UEs), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien (Datenschnitt: 15.11.2020)

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

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

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

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

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

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

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

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

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

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