



IQWiG-Berichte – Nr. 1377

Daratumumab (multiples Myelom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A22-40
Version: 1.0
Stand: 28.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.04.2022

Interne Auftragsnummer

A22-40

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Berlin

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

Beteiligung von Betroffenen

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

Das IQWiG dankt dem Betroffenen 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

- Tobias Depke
- Reza Fathollah-Nejad
- Moritz Felsch
- Claudia Kapp
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Ulrike Seay
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Daratumumab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02136134, NCT02076009, NCT03234972

Keywords

Daratumumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02136134, NCT02076009, NCT03234972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	13
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	14
2.3.1 Eingeschlossene Studien	15
2.3.2 Studiencharakteristika	15
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	34
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	34
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	37
2.4.3 Ergebnisse	39
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	48
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	51
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	51
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	56
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	59
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	59
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	59
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	59
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	59
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	61
3.2.1 Behandlungsdauer	61
3.2.2 Verbrauch	62

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	63
3.2.6	Versorgungsanteile.....	64
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	65
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	65
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	66
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	67
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	70
5	Literatur.....	82
Anhang A	Suchstrategien.....	88
Anhang B	Eignung der Responseschwellen von 10 Punkten für Auswertungen der EORTC-Module.....	89
Anhang C	Forest Plots zu eigenen Berechnungen.....	92
C.1	Spezifische UEs.....	92
C.2	Subgruppenanalysen.....	94
Anhang D	Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten.....	96
D.1	CASTOR.....	96
D.1.1	Mortalität.....	96
D.1.2	Morbidität.....	97
D.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	101
D.1.4	Nebenwirkungen.....	104
D.1.5	Subgruppenergebnisse.....	113
D.1.6	Progressionsfreies Überleben (nicht für die Nutzenbewertung herangezogen). 114	
D.2	POLLUX.....	115
D.2.1	Mortalität.....	115
D.2.2	Morbidität.....	116
D.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	120
D.2.4	Nebenwirkungen.....	124
D.2.5	Progressionsfreies Überleben (nicht für die Nutzenbewertung herangezogen). 130	
Anhang E	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	131
E.1	CASTOR.....	132
E.2	POLLUX.....	138
Anhang F	Ergänzend dargestellte Ergebnisse aus der Studie LEPUS.....	148
Anhang G	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	151

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason	5
Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm... 15	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm.....	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm.....	18
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm.....	23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm	24
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm	29
Tabelle 11: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichteten Folgetherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm.....	31
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm	33
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm.....	35
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm	38
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm....	40
Tabelle 16: Subgruppen (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm	49
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm.....	52
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
Tabelle 19: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	58
Tabelle 20: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	65
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	66
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	67

Tabelle 23: Bedeutung der unterschiedlichen Responseschwellen 10 Punkte / 15 Punkte für die Skalen des EORTC QLQ-C30	90
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	132
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	135
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	136
Tabelle 27: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	137
Tabelle 28: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	138
Tabelle 29: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	143
Tabelle 30: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	144
Tabelle 31: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	146
Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	148
Tabelle 33: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	149

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	59
Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Erbrechen (PT, UEs), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX.....	92
Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX.....	92
Abbildung 4: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX.....	92
Abbildung 5: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX.....	93
Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX.....	93
Abbildung 7: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX, Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre).....	94
Abbildung 8: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX, Merkmal ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III).....	95
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie CASTOR)....	96
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) (Studie CASTOR).....	97
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR).....	97
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR).....	98
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR).....	98
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR).....	99
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR).....	99
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR).....	100
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR).....	100
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR).....	101

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)	101
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR).....	102
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR).....	102
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR).....	103
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)	103
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)	104
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) (Studie CASTOR)	104
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie CASTOR).....	105
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie CASTOR).....	106
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) (Studie CASTOR).....	107
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs) (Studie CASTOR)	108
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (PT, UEs) (Studie CASTOR)	109
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) (Studie CASTOR).....	110
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) (Studie CASTOR).....	111
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs) (Studie CASTOR).....	112
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe Alter < 65 Jahre (Studie CASTOR).....	113
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre (Studie CASTOR).....	114
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS (Studie CASTOR)	114
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie POLLUX)	115
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) (Studie POLLUX).....	116
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	116

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	117
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	117
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	118
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	118
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	119
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	119
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	120
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	120
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	121
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	121
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	122
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	122
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX).....	123
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) (Studie POLLUX).....	124
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie POLLUX).....	125
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie POLLUX).....	126
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) (Studie POLLUX).....	127
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (PT, UEs) (Studie POLLUX).....	128
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs) (Studie POLLUX).....	129
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs) (Studie POLLUX).....	130
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS (Studie POLLUX).....	130
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie LEPUS, Datenschnitt 30.07.2021).....	150

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANE	anderswo nicht erfasst
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging-System
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2022 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2017 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.02.2018 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2021 aus. Mit Beschluss vom 17.06.2021 wurde die Befristung bis zum 01.04.2022 verlängert. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Daratumumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Daratumumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da die Bewertung auf einer Zwischenauswertung der Studien CASTOR und POLLUX beruhte und die Daten zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 30.06.2016 eine geringe Anzahl an Ereignissen aufwiesen. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auftragsgemäß ausschließlich auf die Fragestellung A. Für die Neubewertung nach Fristablauf wurde daher gefordert, dass im Dossier zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wurden, die Ergebnisse der finalen Analyse nach Erreichen von 330 bzw. 320 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien POLLUX und CASTOR vorgelegt werden [1].

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.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [2]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2022 übermittelt.

Die Befristung erfolgte, da die Bewertung auf einer Zwischenauswertung der Studien CASTOR und POLLUX beruhte und die Daten zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 30.06.2016 eine geringe Anzahl an Ereignissen aufwiesen. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auftragsgemäß ausschließlich auf die Fragestellung A der Erstbewertung (erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben).

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben ^{b, c}	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU nimmt für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe vor, sondern schließt alle vom G-BA genannten Wirkstoffe ein.</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>c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, benennt allerdings noch zusätzlich die Optionen Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Für die Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, denn es liegen für die Nutzenbewertung nur Daten zu vom G-BA genannten Optionen (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason) vor.

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. Allerdings trifft der pU eine Einschränkung bezüglich des Anteils an erreichten Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben und schließt nur Studien ein, bei denen dieser Anteil höher ist als bei den Studien POLLUX und CASTOR zum Zeitpunkt der Erstbewertung. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Es sind Ergebnisse aller relevanten Studien im Anwendungsgebiet heranzuziehen.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung werden die Studien CASTOR und POLLUX eingeschlossen. Abweichend vom pU wird zusätzlich die Studie LEPUS als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen. Der vom pU für die Nutzenbewertung vorgelegte Studienpool ist somit unvollständig, es kann jedoch hinreichend sicher abgeschätzt werden, dass die Gesamtabwägung der vorliegenden Nutzenbewertung durch die Studie LEPUS nicht infrage gestellt wird (siehe unten).

CASTOR

Die Studie CASTOR ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS) von 0 bis 2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Bortezomib.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Stadium des Internationalen Staging Systems (ISS) bei Screening (I, II oder III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und einer vorangegangenen Bortezomib-Behandlung (nein vs. ja). Insgesamt wurden 498 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 251 auf den Daratumumab-Arm und 247 auf den Vergleichsarm.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten innerhalb beider Studienarme erfolgte jeweils gemäß der Fachinformation von Daratumumab bzw. Bortezomib. Gemäß Fachinformation ist Bortezomib bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom und mindestens 1 vorangegangenen Therapie zugelassen, wenn die Patientinnen und Patienten sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT) unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. In der Studie hatten vor Studieneinschluss 61 % der Patientinnen und Patienten eine autologe SZT (ASZT) erhalten, für die übrigen 39 % war dies unklar. Die Einschlusskriterien der Studie CASTOR können jedoch als adäquat und dem deutschen Versorgungskontext entsprechend angesehen werden.

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

POLLUX

Bei der Studie POLLUX handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Zulassungsstudie zum Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason allein.

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

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

vs. > 3) und einer vorangegangenen Lenalidomid-Behandlung (nein vs. ja). Insgesamt wurden 569 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 286 auf den Daratumumab-Arm und 283 auf den Vergleichsarm.

Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte in 28-Tage-Zyklen, wobei Daratumumab und Lenalidomid gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen von Daratumumab und Lenalidomid verabreicht wurden. Dexamethason hingegen wurde in einer niedrigeren Dosierung eingesetzt als in den Fachinformationen von Lenalidomid für das vorliegende Anwendungsgebiet angegeben ist. Die Studie POLLUX wird trotz der abweichenden Dosierung von Dexamethason für die Nutzenbewertung herangezogen.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

LEPUS

Bei der Studie LEPUS handelt es sich wie bei der Studie CASTOR um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die weiteren Studien- und Interventionscharakteristika entsprechen weitgehend denen der Studie CASTOR.

Die Studie LEPUS ist noch laufend und wird an Studienzentren in der Volksrepublik China und in Taiwan durchgeführt. Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Stadium des ISS bei Screening (I, II oder III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und einer vorangegangenen Behandlung mit Bortezomib (nein vs. ja) im Verhältnis 2:1 auf den Daratumumab- bzw. den Vergleichsarm (141 vs. 70 Patientinnen und Patienten).

Die untersuchten Endpunkte entsprechen denen in der Studie CASTOR.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien CASTOR, POLLUX und LEPUS als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien CASTOR und POLLUX als niedrig eingeschätzt. In allen weiteren Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für beide Studien jeweils als hoch bewertet. Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird trotz des wegen unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen, da der Effekt im Wesentlichen durch sehr früh im Studienverlauf aufgetretene Ereignisse bestimmt und durch die später auftretenden Zensierungen durch Progressionsereignisse nicht infrage gestellt wird. Aus der Studie LEPUS liegen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse

Verwertbarkeit der Ergebnisse und Analysen der Studie LEPUS

Für die Studie LEPUS hat der pU in Modul 4 A keine aufbereiteten Daten vorgelegt. Es liegen daher für die Nutzenbewertung in Modul 4 A keine verwertbaren Daten aus der Studie LEPUS vor. Im Studienbericht finden sich für den bewertungsrelevanten 2. Datenschnitt zudem lediglich Daten zum Gesamtüberleben, Daten zu Nebenwirkungen und Morbidität sowie zur Lebensqualität fehlen. Darüber hinaus fehlen auch für den 1. Datenschnitt verwertbare Daten zu Nebenwirkungen, da hier die notwendigen Ereigniszeitanalysen fehlen. Die Ergebnisse der Studie LEPUS werden aufgrund dieser Unvollständigkeit nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Auswirkung der fehlenden Daten auf die Aussagen zum Zusatznutzen auf Endpunktebene in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ist nicht abschließend einzuschätzen. Aufgrund der geringeren Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den Studien CASTOR und POLLUX und der ähnlichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie LEPUS die Gesamtabwägung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht infrage stellen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Daratumumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für beide Studien wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium. Bei Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I ergibt sich daraus ein Beleg für einen höheren Schaden von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten in den ISS-Stadien II und III ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Periphere Neuropathie ANE (HLT, schwere UEs)

Der Endpunkt periphere Neuropathie ANE (HLT, schwere UEs) ist als spezifisches UE von Bortezomib nur für Patientinnen und Patienten, die mit Bortezomib behandelt werden, von besonderem Interesse. In der Studie CASTOR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

*Erbrechen (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs),
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs),
Diarrhö (PT, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs)*

Für die Endpunkte Erbrechen (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Hypertonie (PT, schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich für diese 5 spezifischen UEs jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kommt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen im Endpunkt soziale Funktion hinzu.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: die Gesamtrate der schweren UEs mit erheblichem Ausmaß für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I sowie 5 spezifische UEs mit teils beträchtlichem, teils geringem Ausmaß für die Gesamtpopulation. Für schwere UEs ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden, für die spezifischen UEs werden jeweils Hinweise auf einen höheren Schaden abgeleitet. Die negativen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich maximal 30 Tagen).

Die beschriebenen Effekte beruhen nur auf Ergebnissen der Studien CASTOR und POLLUX, für die Studie LEPUS liegen keine verwertbaren Daten vor.

Somit steht ein positiver Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben mit Ausmaß beträchtlich negativen Effekten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber, von denen die Gesamtrate schwere UEs mit Ausmaß erheblich für die Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I durch die hohe Aussagesicherheit besonderes Gewicht hat. Der Vorteil im Endpunkt soziale Funktion für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ist in Ausmaß und Ergebnissicherheit dem Vorteil im Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation nachgeordnet und beeinflusst die Gesamtabwägung daher nicht. Die negativen Effekte stellen den positiven Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, beeinflussen aber in der Gesamtabwägung das Ausmaß des Zusatznutzen. Dieser wird für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium II und III als beträchtlich und für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I aufgrund des Nachteils im Endpunkt schwere UEs als gering angesehen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie LEPUS diese Gesamtabwägung nicht infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit multiplen Myelom im ISS-Stadium II oder III, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und für Erwachsene mit multiplen Myelom im ISS-Stadium I, die bereits mindestens 1 Therapie

erhalten haben, einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben ^{b, c}	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium II oder III: ▪ Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I: ▪ Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU nimmt für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe vor, sondern schließt alle vom G-BA genannten Wirkstoffe ein.</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>c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird.</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 Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben ^{b, c}	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU nimmt für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe vor, sondern schließt alle vom G-BA genannten Wirkstoffe ein.</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>c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, benennt allerdings noch zusätzlich die Optionen Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Für die Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, denn es liegen für die Nutzenbewertung nur Daten zu vom G-BA genannten Optionen (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason) vor.

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. Allerdings trifft der pU eine Einschränkung bezüglich des Anteils an erreichten Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben und schließt nur Studien ein, bei denen dieser Anteil höher ist als bei den Studien POLLUX und CASTOR zum Zeitpunkt der Erstbewertung. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Es sind Ergebnisse aller relevanten Studien im Anwendungsgebiet heranzuziehen (siehe auch Abschnitt 2.3).

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 03.02.2022)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 03.02.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 03.02.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 03.02.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 11.04.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurde neben den Studien POLLUX und CASTOR mit der Studie LEPUS eine zusätzliche Studie identifiziert, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.

Relevanz der Studie LEPUS für die vorliegende Bewertung

In die RCT LEPUS wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom eingeschlossen, die eine Progression nach mindestens 1 Vortherapie gezeigt haben und nicht refraktär auf einen Proteasominhibitor waren. In der Studie wurde Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason verglichen. Die noch laufende Studie LEPUS wird ausschließlich an Studienzentren in der Volksrepublik China und in Taiwan durchgeführt. Der finale Datenschnitt ist nach 140 Todesfällen oder 3 Jahre nach der Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten geplant und liegt noch nicht vor. Zu den bisherigen Datenschnitten (1. Interimsanalyse: 07.10.2019; 2. Interimsanalyse: 30.07.2021) liegen jeweils Studienberichte vor. Die Studie LEPUS erfüllt damit alle Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung.

Der pU identifiziert zwar die von ihm durchgeführte Studie LEPUS, zieht sie jedoch in Modul 4 A nicht für die Nutzenbewertung heran. Er begründet dies damit, dass es sich um eine laufende Studie handle, für die noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien. Die Ergebnisse aus dem 1. Datenschnitt vom 07.10.2019 seien aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben (14,7 % der randomisierten Patientinnen und Patienten) nicht relevant, da aus den Studien POLLUX und CASTOR finale Ergebnisse verfügbar seien, die derzeit die beste verfügbare Evidenz darstellten. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 30.07.2021 seien zu kurzfristig vor Dossiereinreichung verfügbar gewesen, um sie für die Nutzenbewertung verwenden zu können.

Die Begründung des pU ist nicht sachgerecht. Es ist zwar richtig, dass es sich um eine noch laufende Studie im Anwendungsgebiet handelt (Studienstart: November 2017; geplantes Studienende: September 2022), allerdings ist dies kein Ausschlussgrund, da bereits Ergebnisse aus 2 Datenschnitten vorliegen. Der entsprechende Studienbericht zum 2. Datenschnitt weist das Datum 11.02.2022 aus. Die bisher vorliegenden Ergebnisse wären im Dossier zu berücksichtigen gewesen.

Insgesamt ist damit zum einen der vom pU für die Nutzenbewertung vorgelegte Studienpool unvollständig. Zum anderen liegen zudem für die Studie LEPUS nicht zu allen relevanten Endpunkten verwertbare Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Die Studie LEPUS wird dennoch für die Nutzenbewertung berücksichtigt und der Einfluss der Studie auf die Bewertung eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.4.1). Die im Dossier verfügbaren Ergebnisse der Studie werden ergänzend in Anhang F dargestellt. Maßgeblich für dieses Vorgehen ist, dass hinreichend sicher abgeschätzt werden kann, dass die Gesamtabwägung der vorliegenden Nutzenbewertung durch die Studie LEPUS nicht infrage gestellt wird (siehe Abschnitt 2.4.1).

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
MMY3004 (CASTOR ^d)	ja	ja	nein	ja [4-7]	ja [8-10]	ja [11-17]
MMY3003 (POLLUX ^d)	ja	ja	nein	ja [18-21]	ja [22-24]	ja [15-17,25-28]
MMY3009 (LEPUS ^d)	ja ^e	ja	nein	ja [29,30]	ja [31]	ja [32]

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.
e. Die Studie LEPUS wurde vom pU im Zulassungsprozess der National Medical Products Administration, ehemals China Food and Drug Administration, vorgelegt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CASTOR	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgehende Therapie ^b erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen; ECOG- PS ≤ 2	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (N = 251) Bortezomib + Dexamethason (N = 247)	Screening: ≤ 21 Tage vor dem 1. Zyklus Behandlung: bis Krank- heitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizitäten Beobachtung ^c : bis zum Tod, Ende der Studie oder Widerruf der Einwilligungserklärung	117 Zentren in Australien, Brasilien, Deutschland, Italien, Korea, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA 09/2014–laufend 1. Datenschnitt: 11.01.2016 2. Datenschnitt: 30.06.2016 3. Datenschnitt: 28.06.2021	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
POLLUX	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgehende Therapie ^d erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen; ECOG- PS ≤ 2	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (N = 286) Lenalidomid + Dexamethason (N = 283)	Screening: ≤ 21 Tage vor dem 1. Zyklus Behandlung: bis Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizitäten Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligungs-erklärung	136 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 06/2014–laufend 1. Datenschnitt: 07.03.2016 2. Datenschnitt: 30.06.2016 3. Datenschnitt: 30.09.2021	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LEPUS	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgehende Therapie ^b erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen; ECOG- PS ≤ 2	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (N = 141) Bortezomib + Dexamethason (N = 70)	Screening: ≤ 21 Tage vor der Randomisierung Behandlung: bis Krank- heitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizitäten Beobachtung ^c : bis zum Tod, Ende der Studie oder Widerruf der Einwilligungserklärung	27 Zentren in China, Taiwan 12/2017–laufend 1. Datenschnitt: 07.10.2019 2. Datenschnitt: 30.07.2021	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. Nicht erlaubte Vortherapien: Daratumumab oder andere Anti-CD38-Therapien, allogene Stammzelltransplantation oder ASZT innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung. Patienten mit Refraktärität gegenüber PI (z. B. Bortezomib, Ixazomib und Carfilzomib) oder Intoleranz gegenüber Bortezomib waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>d. Nicht erlaubte Vortherapien: Daratumumab oder andere Anti-CD38-Therapien, allogene Stammzelltransplantation, ASZT innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung. Patienten mit Intoleranz oder Refraktärität gegenüber Lenalidomid waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CD38: Cluster of Differentiation 38; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; PFS: progressionsfreies Überleben; PI: Proteasominhibitor; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CASTOR	<p>Daratumumab 16 mg/kg KG i. v.^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–3: Tag 1, 8 und 15 ▪ Zyklus 4–8: Tag 1 ▪ ab Zyklus 9: Tag 1 <p>+</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² KOF s. c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–8: Tag 1, 4, 8 und 11 <p>+</p> <p>Dexamethason 20 mg oral^b, Zyklus 1–8:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 75 Jahre: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 ▪ ≥ 75 Jahre oder BMI < 18,5^c: 20 mg/Woche ▪ 1 Zyklus entspricht jeweils 3 Wochen 	<p>Bortezomib 1,3 mg/m² KOF s. c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–8: Tag 1, 4, 8 und 11 <p>+</p> <p>Dexamethason 20 mg oral, Zyklus 1–8:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 75 Jahre: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 ▪ ≥ 75 Jahre oder BMI < 18,5^c: 20 mg/Woche ▪ 1 Zyklus entspricht jeweils 3 Wochen
<p>Therapieanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen für Daratumumab nicht erlaubt^d ▪ Dosisanpassungen für Bortezomib bei UEs erlaubt ▪ Dosisreduktion oder Abbruch für Dexamethason bei UE erlaubt (auf 40 mg/Woche und danach auf 20 mg/Woche) <p>Prämedikation vor Daratumumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexamethason^b 20 mg i. v. oder oral (oder äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirkenden Kortikoids) ▪ Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1000 mg i. v. oder oral ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin 25–50 mg oder ein Äquivalent) ▪ Optional: Leukotrieninhibitor (z. B. Montelukast 10 mg i. v. oder oral zu Zyklus an Tag 1) <p>Die orale Prämedikation kann zu Hause eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt bis zu 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion</p> <p>Postmedikation nach Daratumumab</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen^e können Kontrollmedikationen für Lungenerkrankungen erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) am 1. und 2. Tag nach allen Infusionen ▪ kurz wirksamer β₂-adrenerger Rezeptor-Agonist (z. B. Salbutamol) ▪ zu inhalierende Kortikosteroide ± langwirkende β₂-adrenerge Rezeptor-Agonisten bei Asthma oder ± langwirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol bei COPD <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleitmedikation zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen ▪ Wachstumsfaktoren (z. B. CSF), Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusionen ▪ Anti-Infektiva (z. B. zur Behandlung von <i>Pneumocystis carinii</i> und Herpes Zoster) ▪ Bisphosphonate bei Patientinnen und Patienten mit myelom-assoziierten Knochenerkrankungen ▪ Therapie zur Prophylaxe eines Tumorlyse-Syndroms <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Myelomtherapien ▪ andere systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison/Tag oder einem Äquivalent) und NSAR sollten vermieden werden ▪ die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4 Inhibitoren oder Induktoren sollten vermieden werden 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
POLLUX	<p>Daratumumab 16 mg/kg KG i. v.^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–2, wöchentlich: Tag 1, 8, 15 und 22 ▪ Zyklus 3–6, alle 2 Wochen: Tag 1 und 15 ▪ ab Zyklus 7, alle 4 Wochen: Tag 1 <p>+</p> <p>Lenalidomid ab Zyklus 1, Tag 1–21</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25 mg oral bei Kreatinin-Clearance > 60 ml/min ▪ 10 mg oral bei Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min <p>+</p> <p>Dexamethason 40 mg/Woche^f (≤ 75 Jahre) bzw. 20 mg/Woche (> 75 Jahre oder BMI < 18,5) oral ab Zyklus 1</p> <p>1 Zyklus entspricht jeweils 4 Wochen</p>	<p>Lenalidomid ab Zyklus 1, Tag 1–21</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25 mg oral bei Kreatinin-Clearance > 60 ml/min ▪ 10 mg oral bei Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min <p>+</p> <p>Dexamethason 40 mg/Woche (≤ 75 Jahre) bzw. 20 mg/Woche (> 75 Jahre oder BMI < 18,5) oral ab Zyklus 1</p> <p>1 Zyklus entspricht jeweils 4 Wochen</p>
	<p>Therapieanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen für Daratumumab nicht erlaubt^d ▪ Dosisanpassungen für Lenalidomid gemäß Fachinformation erlaubt ▪ Dosisreduktion oder Abbruch für Dexamethason bei UE erlaubt <p>Prämedikation vor Daratumumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1000 mg i. v. oder oral ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin 25–50 mg oder ein Äquivalent) ▪ Leukotrien-Inhibitoren (optional zu Zyklus 1, Tag 1): Montelukast 10 mg oral oder Äquivalent <p>Die orale Prämedikation kann zu Hause eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt 1 bis 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion</p> <p>Postmedikation nach Daratumumab</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen^e können Kontrollmedikationen für Lungenerkrankungen erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) am 1. und 2. Tag nach allen Infusionen ▪ kurz wirksamer β₂-adrenerger Rezeptor-Agonist (z. B. Salbutamol) <p>zu inhalierende Kortikosteroide ± langwirkende β₂-adrenerge Rezeptor-Agonisten bei Asthma oder ± langwirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol bei COPD</p> <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleitmedikation zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen ▪ Wachstumsfaktoren (z. B. CSF), Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusionen ▪ Anti-Infektiva (z. B. zur Behandlung von <i>Pneumocystis carinii</i> und Herpes Zoster) ▪ Bisphosphonate bei Patientinnen und Patienten mit myelom-assoziierten Knochenerkrankungen ▪ Acetylsalicylsäure oder niedermolekulares Heparin (zur Prophylaxe tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie) ▪ Therapie zur Prophylaxe eines Tumorlyse-Syndroms <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Myelomtherapien ▪ andere systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison/Tag oder einem Äquivalent) und NSAR sollten vermieden werden 	
LEPUS	siehe CASTOR ^g	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Seit Amendment 6 (CASTOR) bzw. Amendment 8 (POLLUX) des Studienprotokolls (jeweils April 2020) kann Daratumumab auch subkutan in einer Fixdosis von 1800 mg verabreicht werden. b. Dexamethason wurde an den Tagen der Daratumumab Infusion als Prämedikation verabreicht: i. v. vor der 1. Daratumumab Infusion, danach auch orale Gabe möglich c. sowie bei Patientinnen und Patienten mit einem schlecht kontrollierten Diabetes mellitus oder vorherigen Intoleranzen oder UE gegen eine Steroidtherapie d. bei IRR wird in Abhängigkeit vom Schweregrad die Infusion bis zur Stabilisierung pausiert, die Infusionsgeschwindigkeit angepasst oder die Behandlung abgebrochen e. z. B. COPD-Patientinnen und -Patienten mit FEV1 < 80 % oder mit mildem Asthma f. Am Tag der Daratumumab-Gabe wurde die Hälfte der Dexamethason-Dosis 1 bis 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion i. v. oder oral verabreicht, die andere Hälfte wurde am Folgetag oral eingenommen. g. Zusätzlich zu den in der Studie CASTOR bestehenden Möglichkeiten konnten in der Studie LEPUS auch Leukotrieninhibitoren in der Postmedikation eingesetzt werden.	
	BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CSF: Colony Stimulating Factors; FEV1: Einsekundenkapazität IRR: infusionsbedingte Reaktionen; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NSAR: nichtsteroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis	

Studie CASTOR

Die Studie CASTOR ist bereits aus einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bekannt [15,16]. Die Studie CASTOR ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS) von 0 bis 2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Bortezomib.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Stadium des Internationalen Staging Systems (ISS) bei Screening (I, II oder III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und einer vorangegangenen Bortezomib-Behandlung (nein vs. ja). Insgesamt wurden 498 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 251 auf den Daratumumab-Arm und 247 auf den Vergleichsarm.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten innerhalb beider Studienarme erfolgte jeweils gemäß der Fachinformation von Daratumumab [33,34] bzw. Bortezomib [35]. Gemäß Fachinformation ist Bortezomib bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom und mindestens 1 vorangegangenen Therapie zugelassen, wenn die Patientinnen und Patienten sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT) unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind [35]. In der Studie hatten vor Studieneinschluss 61 % der Patientinnen und Patienten eine autologe SZT (ASZT) erhalten, für die übrigen 39 % war dies unklar. Die

Studie CASTOR wurde deshalb zunächst nicht für die Nutzenbewertung herangezogen [15]. Im Zuge des Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung ergab sich jedoch, dass die Einschlusskriterien der Studie CASTOR als adäquat und dem deutschen Versorgungskontext entsprechend angesehen werden können [36,37]. Der G-BA hatte daher die Nachbewertung der Studie CASTOR beauftragt [16].

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

Studie POLLUX

Auch die Studie POLLUX ist bereits aus einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bekannt [15,16]. Bei der Studie POLLUX handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Zulassungsstudie zum Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason allein.

In die Studie wurden Erwachsene mit multiplen Myelom eingeschlossen, die mindestens 1 vorausgehende Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend eines ECOG-PS von 0 bis 2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Lenalidomid.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Stadium des ISS bei Screening (I, II oder III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und einer vorangegangenen Lenalidomid-Behandlung (nein vs. ja). Insgesamt wurden 569 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 286 auf den Daratumumab-Arm und 283 auf den Vergleichsarm.

Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte in 28-Tage-Zyklen, wobei Daratumumab und Lenalidomid gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen von Daratumumab und Lenalidomid verabreicht wurden [33,34,38]. Dexamethason hingegen wurde in einer niedrigeren Dosierung eingesetzt als in den Fachinformationen von Lenalidomid für das vorliegende Anwendungsgebiet angegeben ist [38]. Dieser Sachverhalt wird in der Dossierbewertung A17-40 [15] ausführlich beschrieben. Die Studie POLLUX wird trotz der abweichenden Dosierung von Dexamethason für die Nutzenbewertung herangezogen.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Studie LEPUS

Bei der Studie LEPUS handelt es sich wie bei der Studie CASTOR um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei Erwachsenen mit multiplen Myelom, die bereits

mindestens 1 Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen (siehe auch Abschnitt 2.3). Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die weiteren Studien- und Interventionscharakteristika entsprechen weitgehend denen der Studie CASTOR.

Die Studie LEPUS ist noch laufend und wird an Studienzentren in der Volksrepublik China und in Taiwan durchgeführt. Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Stadium des ISS bei Screening (I, II oder III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und einer vorangegangenen Behandlung mit Bortezomib (nein vs. ja) im Verhältnis 2:1 auf den Daratumumab- bzw. den Vergleichsarm (141 vs. 70 Patientinnen und Patienten).

Die untersuchten Endpunkte entsprechen denen in der Studie CASTOR.

Datenschnitte und Auswertungen

Für die Studien CASTOR und POLLUX liegen jeweils 3 Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist jeweils nur der finale Datenschnitt relevant, der in beiden Studien präspezifiziert bei Erreichen von 320 bzw. 330 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt wurde. Der finale Datenschnitt wurde in der Studie CASTOR am 28.06.2021 und für die Studie POLLUX am 30.09.2021 durchgeführt.

Für die Studie LEPUS liegen 2 Datenschnitte vor. Der 1. Datenschnitt vom 07.10.2019 war als Interimsanalyse präspezifiziert und enthält Daten zu allen relevanten Endpunkten. Der Anlass für den 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 wird aus den vorliegenden Unterlagen nicht vollständig klar. Auf Basis der vorliegenden Informationen wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich um die finale PFS-Auswertung und somit um einen präspezifizierten Datenschnitt handelt. Zu diesem Datenschnitt wurden vom pU für die Nutzenbewertung relevante Daten nur zum Endpunkt Gesamtüberleben ausgewertet, es geht jedoch aus dem Dossier nicht hervor, dass die Erhebung der Daten zu anderen Endpunkten bereits beendet wurde. Zu den anderen patientenrelevanten Endpunkten liegen im Dossier Auswertungen nur für den 1. Datenschnitt vor, zeitadjustierte Responderanalysen fehlen jedoch auch hier.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm

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

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

Charakterisierung der Studienpopulationen

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CASTOR		POLLUX		LEPUS	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
	N ^a = 251	N ^a = 247	N ^a = 286	N ^a = 283	N ^a = 141	N ^a = 70
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	64 (10)	64 (9)	64 (9)	60 (9)	62 (9)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	41 / 59	40 / 60	42 / 58	40 / 60	40 / 60
Abstammung, n (%)						
weiß	216 (86)	219 (89)	207 (72)	186 (66)	0 (0)	0 (0)
schwarz, afroamerikanisch	14 (6)	6 (2)	5 (2)	11 (4)	0 (0)	0 (0)
asiatisch	12 (5)	11 (4)	54 (19)	46 (16)	141 (100)	70 (100)
andere ^b	9 (4) ^c	11 (4) ^c	20 (7) ^c	40 (14) ^c	0 (0)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)						
0	106 (42)	116 (47)	139 (49)	150 (53)	64 (45)	27 (39)
1	131 (52)	112 (45)	136 (48)	118 (42)	70 (50)	35 (50)
2	13 (5)	19 (8)	11 (4)	15 (5)	7 (5)	8 (11)
Myelom-Typ, n (%)						
IgG	136 (54)	148 (60)	164 (57)	167 (59)	62 (44)	32 (46)
IgA	59 (24)	54 (22)	55 (19)	56 (20)	34 (24)	13 (19)
IgM	1 (0)	1 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
IgD	6 (2)	3 (1)	5 (2)	6 (2)	7 (5)	4 (6)
IgE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
FLC	43 (17)	36 (15)	55 (19)	46 (16)	37 (26)	19 (27)
FLC Kappa	30 (12)	17 (7)	34 (12)	32 (11)	16 (11)	12 (17)
FLC Lambda	13 (5)	19 (8)	21 (7)	14 (5)	21 (15)	7 (10)
Biklonal	2 (1)	3 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
negative Immunfixation	4 (2)	2 (1)	4 (1)	8 (3)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CASTOR		POLLUX		LEPUS	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
	N ^a = 251	N ^a = 247	N ^a = 286	N ^a = 283	N ^a = 141	N ^a = 70
ISS-Stadium ^d , n (%)						
I	98 (39)	96 (39)	137 (48)	140 (49)	72 (51)	34 (49)
II	94 (37)	100 (40)	93 (33)	86 (30)	45 (32)	22 (31)
III	59 (24)	51 (21)	56 (20)	57 (20)	24 (17)	14 (20)
Krankheitsdauer: Zeit seit Erstdiagnose Multiples Myelom bis Randomisierung [Jahren], MW (SD)	4,7 (3,2)	4,8 (3,3)	4,6 (3,6)	4,8 (3,6)	4,1 (2,3)	3,8 (2,5)
Vortherapien, n (%)	251 (100)	247 (100)	286 (100)	283 (100)	141 (100)	70 (100)
vorherige systemische Therapie	251 (100)	247 (100)	286 (100)	283 (100)	141 (100)	70 (100)
vorherige ASZT	156 (62)	149 (60)	180 (63)	180 (64)	29 (21)	13 (19)
vorherige Bestrahlung	63 (25)	59 (24)	65 (23)	57 (20)	9 (6)	3 (4)
Anzahl vorheriger Therapien, n (%)						
1	122 (49)	113 (46)	149 (52)	146 (52)	41 (29)	19 (27)
2	70 (28)	74 (30)	85 (30)	80 (28)	45 (32)	25 (36)
3	37 (15)	32 (13)	38 (13)	38 (13)	25 (18)	8 (11)
> 3	22 (9)	28 (11)	14 (5)	19 (7)	30 (21)	18 (26)
vorherige PI, n (%)	169 (67)	172 (70)	245 (86)	242 (86)	112 (79)	57 (81)
Bortezomib	162 (65)	164 (66)	241 (84)	238 (84)	110 (78)	57 (81)
Carfilzomib	12 (5)	10 (4)	6 (2)	6 (2)	2 (1)	0 (0)
Ixazomib	12 (5)	7 (3)	2 (1)	2 (1)	0 (0)	1 (1)
vorherige IMiD, n (%)	179 (71)	198 (80)	158 (55)	156 (55)	130 (92)	64 (91)
Lenalidomid	89 (35)	120 (49)	50 (17)	50 (18)	48 (34)	26 (37)
Pomalidomid	7 (3)	7 (3)	2 (1)	0 (0)	3 (2)	2 (3)
Thalidomid	125 (50)	121 (49)	122 (43)	125 (44)	116 (82)	56 (80)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CASTOR		POLLUX		LEPUS	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
	N ^a = 251	N ^a = 247	N ^a = 286	N ^a = 283	N ^a = 141	N ^a = 70
Therapieabbruch ^c , n (%)	213 (88) ^{c, f}	104 (44) ^{c, f}	208 (73) ^{c, g}	259 (92) ^{c, g}	105 (75) ^{h, i}	35 (51) ^{h, i}
Studienabbruch, n (%)	164 (65) ^{c, j}	195 (79) ^{c, j}	168 (59) ^{c, k}	193 (68) ^{c, k}	55 (39) ^{h, l}	38 (54) ^{h, l}

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.
b. andere umfasst die folgenden Gruppen: Indianisch oder Einwohner Alaskas, hawaiianisch oder pazifisch, andere, unbekannt und nicht berichtet
c. eigene Berechnung
d. basierend auf den Werten des Serum-β2-Mikroglobulins und des Albumins
e. Es ist jeweils unklar, ob sich die Angaben auf den Abbruch aller oder irgendeiner der Wirkstoffkomponenten beziehen.
f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch wurden nicht angegeben.
g. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm waren: Krankheitsprogression (40 % vs. 64 %), unerwünschte Ereignisse (20 % vs. 17 %), Non-Compliance zur Intervention (4 % vs. 2 %).
h. Dargestellt sind die Daten zum Datenschnitt 30.07.2021.
i. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm waren: Krankheitsprogression (60 % vs. 32 %), Tod (4 % vs. 9 %), unerwünschte Ereignisse (5 % vs. 3 %)
j. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm waren: Tod (59 % vs. 69 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (4 % vs. 8 %)
k. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm waren: Tod (54 % vs. 61 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (4 % vs. 6 %)
l. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm waren: Tod (34 % vs. 40 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (3 % vs. 9 %)

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performances Status; FLC: Freie leichte Ketten; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMiD: Immunmodulierende Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI: Proteasominhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

CASTOR

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen der Studie CASTOR sind vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren vorwiegend weiß und im Mittel 64 Jahre alt. Entsprechend den Einschlusskriterien hatten alle Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss bereits mindestens 1 systemische Therapie zur Behandlung des multiplen Myeloms erhalten. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten waren mit 2 oder mehr Therapien vorbehandelt. Die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde dem ISS-Stadien I und II zugeordnet und hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1. Etwa 61 % der Patientinnen und Patienten waren mit einer ASZT vorbehandelt.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts haben 213 (88 %) der Patientinnen und Patienten im Daratumumab-Arm die Therapie abgebrochen, im Vergleichsarm waren es 104 (44 %). Der höhere Anteil von Therapieabbrüchen im Daratumumab-Arm ist plausibel, da die Therapie mit Daratumumab bis zur Progression weitergeführt werden soll, während die Therapie mit Bortezomib + Dexamethason im Vergleichsarm nach 8 Zyklen à 3 Wochen endet (siehe Tabelle 7).

POLLUX

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen der Studie POLLUX sind vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren vorwiegend weiß und im Mittel 64 Jahre alt. Der Männeranteil war insgesamt in beiden Studienarmen etwas höher (ca. 60 %) als der Frauenanteil (ca. 40 %). Entsprechend den Einschlusskriterien hatten alle Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss bereits mindestens 1 systemische Therapie zur Behandlung des multiplen Myeloms erhalten. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten waren mit 2 oder mehr Therapien vorbehandelt. Die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde dem ISS-Stadien I und II zugeordnet und hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1. Etwa 63 % der Patientinnen und Patienten waren mit einer ASZT vorbehandelt.

Deutliche Unterschiede zwischen den Studienarmen gab es jedoch beim Therapieabbruch. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts hatten 208 (73 %) der Patientinnen und Patienten im Daratumumab-Arm und 259 (92 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Studienbehandlung abgebrochen. Die Therapieabbrüche beruhten dabei in beiden Armen zum großen Teil auf Krankheitsprogression (40 % der Patientinnen und Patienten im Daratumumab-Arm und 64 % im Vergleichsarm).

LEPUS

Auch in der Studie LEPUS sind die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren ausschließlich asiatischer Abstammung und im Mittel im Daratumumab-Arm 60 und im Vergleichsarm 62 Jahre alt. Der Männeranteil war auch hier insgesamt in beiden Studienarmen etwas höher (60 %) als der Frauenanteil (40 %). Entsprechend den Einschlusskriterien hatten alle Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss bereits mindestens 1 systemische Therapie zur Behandlung des

multiplen Myeloms erhalten. Über 70 % der Patientinnen und Patienten waren mit 2 oder mehr Therapien vorbehandelt. Die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde dem ISS-Stadien I und II zugeordnet und hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1. Nur etwa 20 % der Patientinnen und Patienten waren mit einer ASZT vorbehandelt.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts haben 105 (75 %) der Patientinnen und Patienten im Daratumumab-Arm die Therapie abgebrochen, im Vergleichsarm waren es 35 (51 %). Der höhere Anteil von Therapieabbrüchen im Daratumumab-Arm ist plausibel, da die Therapie mit Daratumumab bis zur Progression weitergeführt werden soll, während die Therapie mit Bortezomib + Dexamethason im Vergleichsarm nach 8 Zyklen à 3 Wochen endet (siehe Tabelle 7).

Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien

In zahlreichen relevanten Charakteristika sind die Patientinnen und Patienten in allen 3 eingeschlossenen Studien vergleichbar. Dies betrifft insbesondere Alter, Geschlecht, ECOG-PS, ISS-Stadium und Krankheitsdauer. Neben dem Umstand, dass alle Patientinnen und Patienten der Studie LEPUS asiatischer Abstammung sind, während dies für CASTOR und POLLUX nur auf 5 % bzw. 18 % der Patientinnen und Patienten zutrifft, zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen CASTOR und POLLUX auf der einen und LEPUS auf der anderen Seite in weiteren Merkmalen. So haben in der Studie LEPUS deutlich weniger Patientinnen und Patienten eine ASZT erhalten (20 % gegenüber 61 % und 63 % in CASTOR und POLLUX). Auch mit einer Strahlentherapie waren weniger Patientinnen und Patienten vorbehandelt. Dafür hatten in der Studie LEPUS über 70 % der Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss bereits 2 oder mehr vorherige Therapien, verglichen mit jeweils etwa der Hälfte in den Studien CASTOR und POLLUX.

Insgesamt überwiegen die Ähnlichkeiten der Studienpopulationen aller 3 in die Bewertung eingeschlossenen Studien. Deshalb können die Ergebnisse der Studien mithilfe eines Modell mit festem Effekt zusammengefasst werden.

Studienverlauf

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab-Arm	Vergleichsarm
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CASTOR (Datenschnitt 28.06.2021)		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 243 ^a	N = 237 ^a
Median [Min; Max]	13,4 [0,0; 79,7]	5,2 [0,2; 8,0]
Mittelwert (SD)	24,0 (23,9)	4,2 (1,7)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 251	N = 247
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	72,5 [0,1; 79,8]	72,6 [0,0; 78,1]
Mittelwert (SD)	44,0 (27,3)	36,4 (26,8)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D		
Median [Min; Max]	16,1 [k. A.]	6,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC-QLQ-C30		
Median [Min; Max]	16,1 [k. A.]	6,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	N = 243 ^a	N = 237 ^a
Median [Min; Max]	14,3 [k. A.]	6,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
POLLUX (Datenschnitt 30.09.2021)		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 283 ^a	N = 281 ^a
Median [Min; Max]	34,3 [0,0; 85,0]	16,0 [0,2; 86,2]
Mittelwert (SD)	42,4 (29,7)	23,9 (23,3)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 286	N = 283
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	79,9 [0,0; 86,5]	79,4 [0,1; 86,3]
Mittelwert (SD)	53,5 (28,1)	47,7 (28,7)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D		
Median [Min; Max]	35,2 [k. A.]	17,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC-QLQ-C30		
Median [Min; Max]	35,1 [k. A.]	17,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	N = 283 ^a	N = 281 ^a
Median [Min; Max]	35,3 [k. A.]	16,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab-Arm	Vergleichsarm
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
LEPUS (Datenschnitt 30.07.2021)		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 140 ^a	N = 68 ^a
Median [Min; Max]	13,0 [0,0; 40,5]	5,2 [0,0; 37,4]
Mittelwert (SD)	15,6 (10,8)	8,4 (9,1)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 141	N = 70
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	26,0 [0,1; 42,1]	21,7 [0,0; 40,7]
Mittelwert (SD)	20,6 (10,0)	14,9 (10,2)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Für die Behandlungsdauer werden nur die Patientinnen und Patienten ausgewertet, die eine Behandlung erhalten haben. b. Die Berechnung erfolgte mithilfe der inversen Kaplan-Meier-Methode [39]. EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die medianen Behandlungsdauern sind in allen 3 eingeschlossenen Studien zwischen Daratumumab-Arm und Vergleichsarm deutlich unterschiedlich. Zwischen den Studien CASTOR und LEPUS (2. Datenschnitt), in denen jeweils Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason verglichen wurde, sind die medianen Behandlungsdauern der jeweiligen Arme ähnlich (ca. 13 Monate vs. ca. 5 Monate). In der Studie POLLUX, in der Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen wurde, sind die medianen Behandlungsdauern mit 34 und 16 Monaten deutlich länger.

Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben war in allen Studien in den Studienarmen etwa gleich, nur im 2. Datenschnitt der Studie LEPUS wurde die Vergleichsgruppe mit 22 Monaten etwas kürzer beobachtet als die Interventionsgruppe mit 26 Monaten. Für alle anderen Endpunkte waren die Beobachtungszeiten in den Studien CASTOR und POLLUX sowohl insgesamt verglichen mit der Beobachtungszeit des Endpunkts Gesamtüberleben deutlich verkürzt als auch zwischen den Behandlungsgruppen stark unterschiedlich mit kürzeren Beobachtungszeiten in den Vergleichsarmen. Für die Studie LEPUS liegen nur zum Endpunkt Gesamtüberleben Angaben zur Beobachtungsdauer vor.

Folgetherapien

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

Tabelle 11: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichteten Folgetherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab-Arm	Vergleichsarm
CASTOR^a	N = 243	N = 237
Gesamt (Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Folgetherapie)	161 (66,3)	200 (84,4)
≥ 1 autologe Stammzelltransplantation	13 (5,3)	9 (3,8)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	152 (62,6)	172 (72,6)
Dexamethason	144 (59,3)	157 (66,2)
Prednison	11 (4,5)	23 (9,7)
Prednisolon	11 (4,5)	21 (8,9)
andere antineoplastische Mittel	104 (42,8)	158 (66,7)
Daratumumab	11 (4,5)	125 (52,7)
Carfilzomib	51 (21,0)	59 (24,9)
Bortezomib	48 (19,8)	55 (23,2)
Ixazomib	20 (8,2)	23 (9,7)
Cisplatin	14 (5,8)	12 (5,1)
alkylierende Mittel	88 (36,2)	109 (46,0)
Cyclophosphamid	68 (28,0)	80 (33,8)
Melphalan	25 (10,3)	35 (14,8)
Bendamustin	20 (8,2)	27 (11,4)
pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	21 (8,6)	20 (8,4)
Etoposid	14 (5,8)	13 (5,5)
zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	19 (7,8)	21 (8,9)
Doxorubicin	18 (7,4)	19 (8,0)
Immunsuppressiva	133 (54,7)	163 (68,8)
Lenalidomid	97 (39,9)	109 (46,0)
Pomalidomid	56 (23,0)	76 (32,1)
Thalidomid	28 (11,5)	30 (12,7)
Prüfpräparate	16 (6,6)	12 (5,1)
POLLUX^a	N = 283	N = 281
Gesamt (Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Folgetherapie)	127 (44,9)	210 (74,7)
≥ 1 autologe Stammzelltransplantation ^b	11 (3,9)	13 (4,6)
andere antineoplastische Mittel	101 (35,7)	183 (65,1)
Bortezomib	56 (19,8)	95 (33,8)
Daratumumab	19 (6,7)	122 (43,4)
Carfilzomib	47 (16,6)	66 (23,5)
Ixazomib	8 (2,8)	25 (8,9)
Cisplatin	14 (4,9)	16 (5,7)

Tabelle 11: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichteten Folgetherapien ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab-Arm	Vergleichsarm
alkylierende Mittel	63 (22,3)	121 (43,1)
Cyclophosphamid	50 (17,7)	107 (38,1)
Melphalan	20 (7,1)	39 (13,9)
Bendamustin	10 (3,5)	26 (9,3)
pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	17 (6,0)	24 (8,5)
Etoposid	14 (4,9)	21 (7,5)
zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	15 (5,3)	22 (7,8)
Doxorubicin	14 (4,9)	22 (7,8)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	115 (40,6)	184 (65,5)
Dexamethason	111 (39,2)	177 (63,0)
Prednison	4 (1,4)	20 (7,1)
Prednisolon	9 (3,2)	14 (5,0)
Immunsuppressiva	90 (31,8)	143 (50,9)
Pomalidomid	67 (23,7)	104 (37,0)
Lenalidomid	27 (9,5)	52 (18,5)
Thalidomid	19 (6,7)	30 (10,7)
LEPUS	k. A.	
a. Safety-Population		
b. zur Vergleichbarkeit mit der Studie CASTOR dargestellt, obwohl unterhalb des Schwellenwertes		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie CASTOR hatte zum finalen Datenschnitt ein Großteil (ca. 75 %) der Patientinnen und Patienten mit Progress mindestens 1 gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapie erhalten. Unter Berücksichtigung des höheren Anteils an Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie im Vergleichsarm ergeben sich bei den verschiedenen Folgetherapien keine auffälligen Unterschiede. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms erhielten als Folgetherapie Daratumumab. Aus den vom pU vorgelegten Daten geht allerdings nicht hervor, in welcher Kombination Daratumumab eingesetzt wurde.

Auch in der Studie POLLUX hatte zum finalen Datenschnitt die Mehrheit (ca. 60 %) der Patientinnen und Patienten mit Progress mindestens 1 gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapie erhalten, wobei auch hier ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie erhalten hat. Wiederum ergeben sich bei den verschiedenen Folgetherapien keine auffälligen Unterschiede. Ca. 43 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms erhielten als Folgetherapie Daratumumab.

Für die Studie LEPUS sind Angaben zu Folgetherapien nur für den 1. Datenschnitt vom 07.10.2019 verfügbar. Für den grundsätzlich bewertungsrelevanten Datenschnitt vom 30.07.2021 liegen keine Angaben vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm

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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle Studien als niedrig eingestuft.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Nach Ansicht des pU sind die Ergebnisse der Studien CASTOR und POLLUX auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Beide Studien seien u. a. in der Europäischen Union sowie in den USA und Kanada durchgeführt worden. In beiden Studien sei jeweils der Großteil der Patientinnen und Patienten „kaukasischer Herkunft“ (CASTOR: 87 %, POLLUX 70 %). Gemäß pU lägen für die Studien keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher könne davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sei, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

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

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie LEPUS auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU keine Informationen vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Technology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)
 - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
 - periphere Neuropathie anderswo nicht erfasst (ANE) (High Level Term [HLT], schwere UEs); ausschließlich für Patientinnen und Patienten, die mit Bortezomib behandelt wurden
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

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

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Periphere Neuropathien ^b	Weitere spezifische UEs ^{a,c}
CASTOR	ja	ja	ja	ja	ja ^d	ja ^d	ja	nein ^e	ja	ja
POLLUX	ja	ja	ja	ja	ja ^d	ja ^d	ja	nein ^e	nein	ja
LEPUS	keine verwertbaren Daten ^f									

a. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
b. spezifisches UE für Bortezomib, daher für die Studie POLLUX nicht relevant
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erbrechen (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Hypertonie (PT, schwere UEs).
d. In die Endpunkte zu Nebenwirkungen geht zwar die SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ein, hierbei handelt es sich jedoch mehrheitlich um sekundäre Primärtumore (z. B. Plattenepithelkarzinom).
e. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst. Zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt
f. Aus der Studie LEPUS liegen in Modul 4 A keine aufbereiteten Daten vor (siehe folgenden Abschnitt), zudem liegen für den grundsätzlich bewertungsrelevanten 2. Datenschnitt im Dossier keine verwertbaren Daten zu Nebenwirkungen und Morbidität/Lebensqualität vor. Die Ergebnisse der Studie LEPUS werden aufgrund dieser Unvollständigkeit nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; in Anhang F sind ausgewählte vorhandene Ergebnisse ergänzend dargestellt.

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

Anmerkungen zu Endpunkten und Analysen

Responsekriterien für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS (Studien CASTOR und POLLUX)

Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [40,41] 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 einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Begründung siehe Anhang B).

Für die Auswertungen der EQ-5D VAS verwendet der pU als Schwellenwert 15 Punkte. Dies entspricht 15 % der Skalenspannweite des Instruments.

Ereigniszeitanalysen für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS (Studien CASTOR und POLLUX)

Der pU legt für die Endpunkte zu Gesundheitszustand, Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) Ereigniszeitanalysen vor. In Modul 4 A liegen zu jedem Endpunkt Auswertungen der Zeit bis zur ersten Verbesserung, bestätigten dauerhaften Verbesserung, ersten Verschlechterung und bestätigten dauerhaften Verschlechterung um die jeweils oben beschriebenen Responsekriterien vor. Der pU definiert in Modul 4 A die bestätigte dauerhafte Verschlechterung als eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert (≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS und ≥ 10 Punkte für die Skalen des EORTC QLQ-C30) im Vergleich zur Baseline, bei welcher das Responsekriterium in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt.

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben ist die Beobachtungsdauer für die Endpunkte Gesundheitszustand, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum einen gegenüber dem medianen Gesamtüberleben systematisch verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen der jeweiligen Studien deutlich unterschiedlich (vgl. Tabelle 8 und Tabelle 10). Hieraus ergeben sich Schwierigkeiten bei der Interpretation der Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften (bestätigten) Verbesserung oder Verschlechterung, die detailliert in der Dossierbewertung A21-153 erläutert sind [42].

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

Aus diesen Gründen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurde in den eingeschlossenen Studien CASTOR, POLLUX und LEPUS im Case Report Form als Ereignis im Zusammenhang mit der Infusion von Daratumumab

dokumentiert. Da jedoch im Vergleichsarm keine Placeboinfusionen verabreicht wurden, können diese Ereignisse auch nur im Interventionsarm auftreten. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen ist somit anhand dieses Endpunkts nicht möglich. In Modul 4 A schildert der pU für die Studien CASTOR und POLLUX, dass Infusionsreaktionen überwiegend den Systemorganklassen (SOC) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zugeordnet wurden.

Die dem Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse gehen in den eingeschlossenen Studien außerdem in die Auswertungen zu UEs (Gesamtraten und spezifische UEs) ein. Dass es sich bei einzelnen spezifischen UEs um die Symptome einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion handelt, ergibt sich dabei aus der Plausibilität der Symptome für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (z. B. bevorzugter Begriff [PT] Dyspnoe, Husten, Rachenreizung und Bronchospasmus aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) sowie aus dem typischerweise frühen Auftreten zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Daratumumab (siehe Kaplan-Meier-Kurven in Anhang D). Sofern sich bei diesen spezifischen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt und die in Anhang E dargestellten Häufigkeitsgrenzen überschritten werden, werden die dem Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse in der Nutzenbewertung somit über die spezifischen UEs abgebildet (siehe Tabelle 15).

Verwertbarkeit der Ergebnisse und Analysen der Studie LEPUS

Für die Studie LEPUS hat der pU in Modul 4 A keine aufbereiteten Daten vorgelegt. Es liegen daher für die Nutzenbewertung in Modul 4 A keine verwertbaren Daten aus der Studie LEPUS vor. Im Studienbericht finden sich für den bewertungsrelevanten 2. Datenschnitt zudem lediglich Daten zum Gesamtüberleben, Daten zu Nebenwirkungen und Morbidität sowie zur Lebensqualität fehlen. Darüber hinaus fehlen auch für den 1. Datenschnitt verwertbare Daten zu Nebenwirkungen, da hier die notwendigen Ereigniszeitanalysen fehlen. Die Ergebnisse der Studie LEPUS werden aufgrund dieser Unvollständigkeit nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und sind in Anhang F ergänzend dargestellt. Die Auswirkung der fehlenden Daten auf die Aussagen zum Zusatznutzen auf Endpunktebene in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ist nicht abschließend einzuschätzen. Aufgrund der geringeren Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den Studien CASTOR und POLLUX (211 gegenüber 1067 Patientinnen und Patienten) und der ähnlichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben (gepooltes Hazard Ratio [HR] aus CASTOR und POLLUX: 0,74; HR aus LEPUS: 0,67, siehe Tabelle 32) wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie LEPUS die Gesamtabwägung (siehe Abschnitt 2.5.2) der vorliegenden Nutzenbewertung nicht infrage stellen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Periphere Neuropathien ^b	Weitere spezifische UEs ^{a,c}
CASTOR	N	N	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^f	H ^f	H ^d	– ^g	H ^f	H ^f
POLLUX	N	N	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^f	H ^f	H ^d	– ^g	–	H ^f
LEPUS	N	keine verwertbaren Daten ^h									

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 b. spezifisches UE für Bortezomib, daher für die Studie POLLUX nicht relevant
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erbrechen (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Hypertonie (PT, schwere UEs).
 d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 e. deutliche Unterschiede im Rücklauf der Fragebogen zwischen den Therapiearmen
 f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 g. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung.
 h. Aus der Studie LEPUS liegen in Modul 4 A keine aufbereiteten Daten vor (siehe vorherigen Abschnitt 2.4.1), zudem liegen für den grundsätzlich bewertungsrelevanten 2. Datenschnitt im Dossier keine verwertbaren Daten zu Nebenwirkungen und Morbidität/Lebensqualität vor. Die Ergebnisse der Studie LEPUS werden aufgrund dieser Unvollständigkeit nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; in Anhang F sind ausgewählte vorhandene Ergebnisse ergänzend dargestellt.

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird in den Studien CASTOR und POLLUX als niedrig eingeschätzt.

Für die Endpunkte zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), zur Symptomatik und zum gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird das Verzerrungspotenzial in den Studien CASTOR und POLLUX wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und deutlicher Unterschiede im Fragebogenrücklauf zwischen den beiden

Armen der einzelnen Studien als hoch eingestuft. In beiden Studien wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und für die spezifischen UEs wegen unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen ebenfalls als hoch eingeschätzt. Das gleiche Verzerrungspotenzial ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Der Grund ist, dass die meisten Ereignisse zu diesem Endpunkt sehr früh im Studienverlauf auftraten (siehe Abbildung 27 und Abbildung 55). Progressionsereignisse der Grunderkrankung, die in der Regel zum Therapieabbruch und somit auch zum Beobachtungsabbruch führen, traten dagegen erst sehr viel später im Studienverlauf in relevantem Umfang auf (siehe die Kaplan-Meier-Kurven zum PFS, Abbildung 36 und Abbildung 60). Der Effekt wird somit durch die später auftretenden Zensierungen durch Progressionsereignisse nicht infrage gestellt. Dies kann anhand der Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation auch für die in Abschnitt 2.4.4 betrachteten Subgruppen mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.

Aus der Studie LEPUS liegen keine verwertbaren Daten vor. Eine Einschätzung zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse entfällt daher.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Daratumumab-Arm) mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vergleichsarm) bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für die Metaanalysen wurden Modelle mit festen Effekten gewählt. Das Design der Studien CASTOR und POLLUX war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- und Kontrolltherapie sehr ähnlich, und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Die Abbildungen der Metaanalysen befinden sich in Anhang C. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang D und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang E dargestellt. Ergebnisse aus der Studie LEPUS werden in Anhang F ergänzend dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm 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 (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
CASTOR ^{b, c}	251	49,6 [42,2; 62,3] 148 (59,0)	247	38,5 [31,2; 46,2] 171 (69,2)	0,74 [0,59; 0,92]; 0,008
POLLUX ^{d, e}	286	67,6 [53,1; 80,5] 153 (53,5)	283	51,8 [44,0; 60,0] 175 (61,8)	0,73 [0,58; 0,91]; 0,005
Gesamt					0,74 [0,63; 0,86]; < 0,001 ^f
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g					
CASTOR ^{b, c}	251	10,1 [5,6; 28,2] 115 (45,8)	247	6,4 [4,4; n. b.] 98 (39,7)	0,88 [0,66; 1,16]; 0,366
POLLUX ^{d, e}	286	11,2 [7,9; 21,1] 145 (50,7)	283	11,6 [8,9; 18,6] 129 (45,6)	1,02 [0,80; 1,30]; 0,896
Gesamt					0,96 [0,80; 1,15]; 0,647 ^f
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^h					
Fatigue					
CASTOR ^{b, c}	251	1,5 [1,5; 2,1] 180 (71,7)	247	2,1 [1,5; 2,9] 151 (61,1)	1,10 [0,88; 1,38]; 0,379
POLLUX ^{d, e}	286	1,9 [1,3; 2,0] 203 (71,0)	283	2,0 [1,9; 2,8] 193 (68,2)	1,08 [0,89; 1,33]; 0,431
Gesamt					1,09 [0,94; 1,26]; 0,266 ^f
Übelkeit und Erbrechen					
CASTOR ^{b, c}	251	6,8 [5,0; 9,7] 133 (53,0)	247	n. e. [7,9; n. b.] 79 (32,0)	1,31 [0,98; 1,74]; 0,069
POLLUX ^{d, e}	286	13,0 [9,3; 16,9] 156 (54,5)	283	10,2 [5,8; 15,6] 145 (51,2)	0,89 [0,70; 1,12]; 0,309
Gesamt					1,04 [0,87; 1,25]; 0,677 ^f
Schmerzen					
CASTOR ^{b, c}	251	3,5 [2,8; 4,0] 156 (62,2)	247	3,6 [2,8; 4,9] 125 (50,6)	1,04 [0,82; 1,33]; 0,738
POLLUX ^{d, e}	286	5,6 [3,8; 10,3] 176 (61,5)	283	5,6 [3,7; 7,5] 174 (61,5)	0,89 [0,72; 1,11]; 0,298
Gesamt					0,95 [0,81; 1,12]; 0,566 ^f

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm 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 (%)	
Dyspnoe					
CASTOR ^{b, c}	251	3,6 [2,8; 4,9] 145 (57,8)	247	2,9 [2,3; 4,3] 128 (51,8)	0,92 [0,72; 1,18]; 0,512
POLLUX ^{d, e}	286	4,7 [2,9; 6,6] 176 (61,5)	283	5,7 [3,8; 8,4] 168 (59,4)	1,02 [0,82; 1,26]; 0,876
Gesamt					0,98 [0,83; 1,15]; 0,766 ^f
Schlaflosigkeit					
CASTOR ^{b, c}	251	2,4 [2,1; 3,5] 152 (60,6)	247	2,9 [2,1; 5,7] 118 (47,8)	1,08 [0,84; 1,39]; 0,538
POLLUX ^{d, e}	286	6,6 [4,7; 9,2] 163 (57,0)	283	3,8 [2,9; 5,8] 171 (60,4)	0,83 [0,67; 1,03]; 0,092
Gesamt					0,93 [0,79; 1,09]; 0,367 ^f
Appetitverlust					
CASTOR ^{b, c}	251	5,0 [4,2; 6,9] 138 (55,0)	247	6,0 [4,6; 7,0] 109 (44,1)	1,06 [0,82; 1,38]; 0,632
POLLUX ^{d, e}	286	7,2 [4,9; 10,3] 170 (59,4)	283	9,6 [5,3; 14,1] 148 (52,3)	1,12 [0,90; 1,40]; 0,317
Gesamt					1,09 [0,92; 1,30]; 0,293 ^f
Verstopfung					
CASTOR ^{b, c}	251	8,8 [4,2; 16,6] 120 (47,8)	247	6,2 [4,5; n. b.] 100 (40,5)	1,01 [0,77; 1,33]; 0,948
POLLUX ^{d, e}	286	4,7 [2,9; 7,0] 162 (56,6)	283	3,3 [2,0; 5,7] 165 (58,3)	0,87 [0,70; 1,08]; 0,214
Gesamt					0,92 [0,78; 1,09]; 0,346 ^f
Diarrhö					
CASTOR ^{b, c}	251	5,7 [4,2; 9,1] 141 (56,2)	247	6,6 [4,9; 10,1] 98 (39,7)	1,16 [0,89; 1,52]; 0,284
POLLUX ^{d, e}	286	5,7 [4,7; 7,6] 195 (68,2)	283	5,7 [4,6; 7,7] 190 (67,1)	0,90 [0,73; 1,11]; 0,332
Gesamt					0,99 [0,84; 1,17]; 0,916 ^f

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm 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 (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 ⁱ					
globaler Gesundheitszustand					
CASTOR ^{b, c}	251	3,5 [2,8; 6,1] 139 (55,4)	247	4,0 [2,9; 5,1] 118 (47,8)	0,97 [0,76; 1,25]; 0,831
POLLUX ^{d, e}	286	4,7 [2,9; 7,4] 169 (59,1)	283	4,7 [2,9; 7,5] 169 (59,7)	0,92 [0,74; 1,15]; 0,463
Gesamt					0,94 [0,80; 1,11]; 0,475 ^f
körperliche Funktion					
CASTOR ^{b, c}	251	4,4 [3,6; 5,7] 154 (61,4)	247	4,3 [3,5; 5,9] 119 (48,2)	0,98 [0,76; 1,26]; 0,889
POLLUX ^{d, e}	286	6,0 [4,0; 8,6] 169 (59,1)	283	7,5 [5,6; 10,2] 162 (57,2)	1,01 [0,81; 1,26]; 0,909
Gesamt					1,00 [0,84; 1,18]; 0,971 ^f
Rollenfunktion					
CASTOR ^{b, c}	251	2,3 [1,6; 2,9] 165 (65,7)	247	2,8 [2,1; 3,8] 131 (53,0)	1,18 [0,93; 1,49]; 0,174
POLLUX ^{d, e}	286	3,7 [2,8; 4,7] 195 (68,2)	283	3,1 [2,8; 4,7] 186 (65,7)	0,97 [0,79; 1,19]; 0,770
Gesamt					1,06 [0,90; 1,23]; 0,495 ^f
emotionale Funktion					
CASTOR ^{b, c}	251	6,0 [4,5; 10,5] 131 (52,2)	247	4,9 [3,5; 7,1] 110 (44,5)	0,83 [0,64; 1,08]; 0,169
POLLUX ^{d, e}	286	6,6 [4,7; 11,4] 150 (52,4)	283	8,4 [4,9; 13,0] 143 (50,5)	1,04 [0,82; 1,31]; 0,768
Gesamt					0,94 [0,79; 1,12]; 0,492 ^f
kognitive Funktion					
CASTOR ^{b, c}	251	3,5 [2,8; 4,2] 152 (60,6)	247	3,5 [2,3; 4,9] 124 (50,2)	0,95 [0,74; 1,21]; 0,671
POLLUX ^{d, e}	286	4,9 [3,8; 7,4] 192 (67,1)	283	4,7 [3,1; 6,6] 174 (61,5)	0,96 [0,78; 1,19]; 0,703
Gesamt					0,96 [0,81; 1,12]; 0,580 ^f

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm 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 (%)	
soziale Funktion					
CASTOR ^{b, c}	251	2,9 [2,2; 3,6] 171 (68,1)	247	3,0 [2,2; 4,2] 130 (52,6)	1,12 [0,88; 1,42]; 0,352
POLLUX ^{d, e}	286	3,8 [3,0; 6,5] 181 (63,3)	283	2,9 [2,0; 4,6] 190 (67,1)	0,80 [0,65; 0,99]; 0,038
Gesamt					0,93 [0,79; 1,08]; 0,343 ^f
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
CASTOR ^{b, c}	243	0,03 [0,03; 0,10] 241 (99,2)	237	0,3 [0,3; 0,5] 226 (95,4)	–
POLLUX ^{d, e}	283	0,03 [n. b.]; 282 (99,6)	281	0,2 [0,1; 0,3] 274 (97,5)	–
SUEs					
CASTOR ^{b, c}	243	14,4 [6,7; 29,0] 134 (55,1)	237	n. e. 81 (34,2)	1,31 [0,98; 1,76]; 0,071
POLLUX ^{d, e}	283	14,3 [9,7; 17,5] 205 (72,4)	281	15,6 [11,8; 23,2] 148 (52,7)	1,08 [0,87; 1,35]; 0,468
Gesamt					1,16 [0,97; 1,38]; 0,102 ^f
schwere UEs ^j					
CASTOR ^{b, c}	243	1,2 [0,9; 1,2] 201(82,7)	237	1,8 [1,2; 3,5] 151 (63,7)	1,40 [1,13; 1,75]; 0,002
POLLUX ^{d, e}	283	1,0 [0,7; 1,4] 262 (92,6)	281	3,4 [2,3; 4,7] 231 (82,2)	1,37 [1,14; 1,65]; < 0,001
Gesamt					1,38 [1,20; 1,59]; < 0,001 ^f
Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)					
CASTOR ^{b, c}	243	n. e. 45 (18,5)	237	n. e. 39 (16,5)	0,88 [0,56; 1,38]; 0,563
POLLUX ^{d, e}	283	65,0 [51,0; n. b.] 111 (39,2)	281	58,2 [47,7; n. b.] 74 (26,3)	0,92 [0,68; 1,25]; 0,602
Gesamt					0,91 [0,70; 1,17]; 0,450 ^f
Spezifische UEs					
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion					
CASTOR ^{b, c}		Auswertung nicht geeignet ^k			
POLLUX ^{d, e}					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm 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 (%)	
periphere Neuropathie ANE (HLT, schwere UEs) ^l					
CASTOR ^{b, c}	243	n. e. 14 (5,8)	237	n. e. 17 (7,2)	0,67 [0,32; 1,38]; 0,276
Erbrechen (PT, UEs)					
CASTOR ^{b, c}	243	n. e. 30 (12,3)	237	n. e. 9 (3,8)	2,89 [1,35; 6,18]; 0,006
POLLUX ^{d, e}	283	n. e. 66 (23,3)	281	n. e. 20 (7,1)	2,94 [1,77; 4,88]; < 0,001
Gesamt					2,92 [1,92; 4,46]; < 0,001 ^{f, m}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)					
CASTOR ^{b, c}	243	1,9 [1,2; 14,8] 137 (56,4)	237	n. e. 95 (40,1)	1,62 [1,24; 2,12]; < 0,001
POLLUX ^{d, e}	283	3,5 [1,6; 8,9] 184 (65,0)	281	9,9 [6,7; 14,9] 163 (58,0)	1,21 [0,98; 1,51]; 0,080
Gesamt					1,36 [1,15; 1,61]; < 0,001 ^{f, m}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)					
CASTOR ^{b, c}	243	n. e. 36 (14,8)	237	n. e. 12 (5,1)	2,36 [1,20; 4,64]; 0,013
POLLUX ^{d, e}	283	n. e. 43 (15,2)	281	n. e. 24 (8,5)	1,28 [0,76; 2,15]; 0,354
Gesamt					1,61 [1,06; 2,43]; 0,024 ^{f, m}
Diarrhö (PT, schwere UEs)					
CASTOR ^{b, c}	243	n. e. 10 (4,1)	237	n. e. 3 (1,3)	3,00 [0,81; 11,14]; 0,101
POLLUX ^{d, e}	283	n. e. 29 (10,2)	281	n. e. 11 (3,9)	1,83 [0,90; 3,72]; 0,096
Gesamt					2,05 [1,10; 3,82]; 0,024 ^{f, m}
Hypertonie (PT, schwere UEs)					
CASTOR ^{b, c}	243	n. e. 18 (7,4)	237	n. e. 2 (0,8)	7,01 [1,60; 30,71]; 0,010
POLLUX ^{d, e}	283	n. e. 13 (4,6)	281	n. e. 5 (1,8)	1,82 [0,64; 5,20]; 0,266
Gesamt					2,86 [1,22; 6,72]; 0,016 ^{f, m}

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm 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 (%)	
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4) und Vortherapie mit Bortezomib (CASTOR)/Lenalidomid (POLLUX) (nein vs. ja). b. In der Studie CASTOR wurde Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason verglichen. c. Datenschnitt 28.06.2021 d. In der Studie POLLUX wurde Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen e. Datenschnitt 30.09.2021 f. berechnet aus Metaanalyse (Modell mit festem Effekt) g. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). h. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). i. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 k. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch zusätzlich über die spezifischen UEs erfasst. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. l. Dieses UE ist spezifisch für den Wirkstoff Bortezomib und daher für die Studie POLLUX nicht relevant. m. eigene Berechnung ANE: anderswo nicht erfasst; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs maximal Belege und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

zugunsten von Daratumumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.4.4). Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für beide Studien wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen (siehe Abschnitt 2.4.2). Allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium (siehe Abschnitt 2.4.4). Bei Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I ergibt sich daraus ein Beleg für einen höheren Schaden von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten in den ISS-Stadien II und III ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Periphere Neuropathie ANE (HLT, schwere UEs)

Der Endpunkt periphere Neuropathie ANE (HLT, schwere UEs) ist als spezifisches UE von Bortezomib nur für Patientinnen und Patienten, die mit Bortezomib behandelt werden, von besonderem Interesse. In der Studie CASTOR zeigt sich kein statistisch signifikanter

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

Spezifische UEs

Erbrechen (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erbrechen (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Hypertonie (PT, schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich für diese 5 spezifischen UEs jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- ISS-Stadium (Stadium I / Stadium II / Stadium III)

Die genannten Merkmale waren a priori definiert. Der pU legt in seinem Dossier Interaktionstests auf Basis von Metaanalysen der Studien POLLUX und CASTOR nicht vor. Diese werden deshalb selbst berechnet.

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 mindestens 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.

Der pU legt für die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten spezifischen UEs in seinem Dossier keine Interaktionstests auf Basis von Metaanalysen der Studien POLLUX und CASTOR vor. Aufgrund fehlender Angaben für einzelne SOC / PT können diese auch nicht

vollständig selbst berechnet werden. Deswegen können für die vorliegende Bewertung Subgruppenergebnisse für spezifische UEs nicht herangezogen werden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Zu den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt schwere UEs liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor. Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt soziale Funktion liegen nur für die Studie CASTOR vor; diese sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm	
	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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)^a						
Soziale Funktion						
Alter						
CASTOR						
< 65 Jahre	132	2,9 [1,8; 4,2] 89 (67,4)	125	5,2 [2,9; n. b.] 54 (43,2)	1,43 [1,01; 2,01] ^b	0,043 ^b
≥ 65 Jahre	119	3,0 [2,1; 4,0] 82 (68,9)	122	2,2 [1,5; 3,0] 76 (62,3)	0,84 [0,61; 1,17] ^b	0,306 ^b
POLLUX						
< 65 Jahre	133	4,6 [3,1; 7,5] 87 (65,4)	140	3,8 [2,8; 4,8] 89 (63,6)	0,91 [0,67; 1,22] ^b	0,508 ^b
≥ 65 Jahre	153	3,3 [2,1; 8,4] 94 (61,4)	143	1,9 [1,9; 3,0] 101 (70,6)	0,73 [0,55; 0,97] ^b	0,028 ^b
Gesamt					Interaktion:	0,025 ^c
< 65 Jahre					1,11 [0,88; 1,39] ^d	0,383 ^d
≥ 65 Jahre					0,78 [0,63; 0,96] ^d	0,020 ^d

Tabelle 16: Subgruppen (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm	
	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
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)						
ISS-Stadium						
CASTOR						
Stadium I	98	1,4 [1,1; 3,0] 79 (80,6)	92	5,4 [2,1; n. b.] 45 (48,9)	1,77 [1,22; 2,58] ^b	0,003 ^b
Stadium II	92	1,2 [0,7; 1,9] 76 (82,6)	97	1,3 [1,1; 2,9] 70 (72,2)	1,13 [0,81; 1,58] ^b	0,462 ^b
Stadium III	53	0,5 [0,3; 0,7] 46 (86,8)	48	0,7 [0,5; 1,7] 36 (75,0)	1,39 [0,89; 2,15] ^b	0,148 ^b
POLLUX						
Stadium I	136	0,8 [0,7; 1,8] 123 (90,4)	139	7,1 [3,7; 9,9] 107 (77,0)	1,66 [1,28; 2,16] ^b	< 0,001 ^b
Stadium II	93	1,4 [0,7; 2,7] 89 (95,7)	86	2,4 [1,5; 3,8] 74 (86,0)	1,05 [0,77; 1,44] ^b	0,759 ^b
Stadium III	54	0,7 [0,7; 1,1] 50 (92,6)	56	1,2 [0,5; 2,3] 50 (89,3)	1,20 [0,81; 1,78] ^b	0,369 ^b
Gesamt					Interaktion:	0,019 ^c
Stadium I					1,70 [1,37; 2,10] ^d	< 0,001 ^d
Stadium II					1,09 [0,86; 1,37] ^d	0,476 ^d
Stadium III					1,28 [0,95; 1,72] ^d	0,099 ^d
a. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). b. Cox-Proportional-Hazards-Modell c. eigene Berechnung, Cochran's Q-Test d. eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30

Soziale Funktion

Für den Endpunkt Soziale Funktion zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre bei Studieneinschluss zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren bei Studieneinschluss zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium.

Für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Beleg für einen höheren Schaden von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten in den ISS-Stadien II und III zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [40].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	49,6–67,6 vs. 38,5–51,8 ^c HR: 0,74 [0,63; 0,86] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI _o < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verschlechterung ≥ 15 Punkte)		
EQ-5D VAS	10,1–11,2 vs. 6,4–11,6 ^c HR: 0,96 [0,80; 1,15] p = 0,647	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	1,5–1,9 vs. 2,0–2,1 ^c HR: 1,09 [0,94; 1,26] p = 0,266	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	6,8–13,0 vs. 10,2–n. e. ^c HR: 1,04 [0,87; 1,25] p = 0,677	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,5–5,6 vs. 3,6–5,6 ^c HR: 0,95 [0,81; 1,12] p = 0,566	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	3,6–4,7 vs. 2,9–5,7 ^c HR: 0,98 [0,83; 1,15] p = 0,766	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	2,4–6,6 vs. 2,9–3,8 ^c HR: 0,93 [0,79; 1,09] p = 0,367	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	5,0–7,2 vs. 6,0–9,6 ^c HR: 1,09 [0,92; 1,30] p = 0,293	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	4,7–8,8 vs. 3,3–6,2 ^c HR: 0,92 [0,78; 1,09] p = 0,346	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	5,7 vs. 5,7–6,6 ^c HR: 0,99 [0,84; 1,17] p = 0,916	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitszustand	3,5–4,7 vs. 4,0–4,7 ^c HR: 0,94 [0,80; 1,11] p = 0,475	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
körperliche Funktion	4,4–6,0 vs. 4,3–7,5 ^c HR: 1,00 [0,84; 1,18] p = 0,971	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,3–3,7 vs. 2,8–3,1 ^c HR: 1,06 [0,90; 1,23] p = 0,495	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	6,0–6,6 vs. 4,9–8,4 ^c HR: 0,94 [0,79; 1,12] p = 0,492	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	3,5–4,9 vs. 3,5–4,7 ^c HR: 0,96 [0,81; 1,12] p = 0,580	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion		
Alter		
< 65 Jahre	2,9–4,6 vs. 3,8–5,2 ^c HR: 1,11 [0,88; 1,39] p = 0,383	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	3,0–3,3 vs. 1,9–2,2 ^c HR: 0,78 [0,63; 0,96] p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
SUEs	14,3–14,4 vs. 15,6–n. e. ^c HR: 1,16 [0,97; 1,38] p = 0,102	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs		
ISS-Stadium		
Stadium I	0,8–1,4 vs. 5,4–7,1 ^c HR: 1,70 [1,37; 2,10] HR: 0,59 [0,48; 0,73] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Stadium II	1,2–1,4 vs. 1,3–2,4 ^c HR: 1,09 [0,86; 1,37] p = 0,476	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Stadium III	0,5–0,7 vs. 0,7–1,2 ^c HR: 1,28 [0,95; 1,72] p = 0,099	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)	65,0–n. e. vs. 58,2–n. e. ^c HR: 0,91 [0,70; 1,17] p = 0,450	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
periphere Neuropathie (schweres UE)	n. e. vs. n. e. HR: 0,67 [0,32; 1,38] ^f p = 0,276	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erbrechen (UE)	n. e. vs. n. e. ^c HR: 2,92 [1,92; 4,46] HR: 0,34 [0,22; 0,52] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE)	1,9–3,5 vs. 9,9–n. e. ^c HR: 1,36 [1,15; 1,61] HR: 0,74 [0,62; 0,87] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schweres UE)	n. e. vs. n. e. ^c HR: 1,61 [1,06; 2,43] HR: 0,62 [0,41; 0,94] ^d p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Diarrhö (schweres UE)	n. e. vs. n. e. ^c HR: 2,05 [1,10; 3,82] HR: 0,49 [0,26; 0,91] ^d p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Hypertonie (schweres UE)	n. e. vs. n. e. ^c HR: 2,86 [1,22; 6,72] HR: 0,35 [0,15; 0,82] ^d p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. minimale und maximale Mediane der Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch zusätzlich über die spezifischen UEs erfasst. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. f. Das Ergebnis beruht auf nur 1 Studie.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: ▫ ISS-Stadium (Stadium I): Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schweres UE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Diarrhö (schweres UE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Hypertonie (schweres UE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erbrechen (UE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Aus der Studie LEPUS liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten unvollständig sind.	
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kommt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen im Endpunkt soziale Funktion hinzu.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: die Gesamtrate der schweren UEs mit erheblichem Ausmaß für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I sowie 5 spezifische UEs mit teils beträchtlichem, teils geringem Ausmaß für die Gesamtpopulation. Für schwere UEs ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden, für die spezifischen UEs werden jeweils Hinweise auf einen höheren Schaden abgeleitet. Die negativen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich maximal 30 Tagen).

Die beschriebenen Effekte beruhen nur auf Ergebnissen der Studien CASTOR und POLLUX, für die Studie LEPUS liegen keine verwertbaren Daten vor.

Somit steht ein positiver Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben mit Ausmaß beträchtlich negativen Effekten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber, von denen die Gesamtrate schwere UEs mit Ausmaß erheblich für die Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I durch die hohe Aussagesicherheit besonderes Gewicht hat. Der Vorteil im Endpunkt soziale Funktion für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ist in Ausmaß und Ergebnissicherheit dem Vorteil im Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation nachgeordnet und beeinflusst die Gesamtabwägung daher nicht. Die negativen Effekte stellen den positiven Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, beeinflussen aber in der Gesamtabwägung das Ausmaß des Zusatznutzen. Dieser wird für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium II und III als beträchtlich und für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I aufgrund des Nachteils im Endpunkt schwere UEs als gering angesehen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie LEPUS diese Gesamtabwägung nicht infrage stellen (siehe Abschnitt 2.4.1).

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit multiplen Myelom im ISS-Stadium II oder III, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und für Erwachsene mit multiplen Myelom im ISS-Stadium I, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 19: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben ^{b, c}	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder	Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium II oder III: ▪ Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I: ▪ Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU nimmt für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe vor, sondern schließt alle vom G-BA genannten Wirkstoffe ein.</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>c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten unabhängig vom ISS-Stadium einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

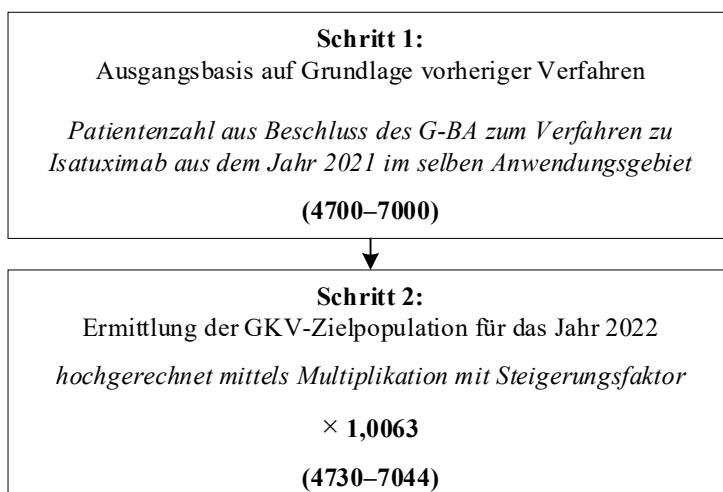
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem hier relevanten Anwendungsgebiet der Fachinformationen von Daratumumab. Daratumumab ist demnach in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben [33,34].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in weiteren Optionen der Rezidivtherapie, um das Gesamtüberleben der Betroffenen zu verlängern.

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 2 Schritten. Diese werden im Folgenden beschrieben und sind in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 stützt sich bei seiner Herleitung auf den Beschluss des G-BA zu Isatuximab (im selben Anwendungsgebiet) aus dem Jahr 2021 [43]. Diesem ist eine erwartete Anzahl von ca. 4700 bis 7000 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu entnehmen.

Schritt 2: Ermittlung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2022

Auf Basis der Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2013 bis 2018 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 des Robert Koch-Instituts [44] (Datenstand: 21.12.2021) berechnet der pU eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 0,63 %.

Angewendet auf die Patientenzahlen aus Schritt 1 errechnet er somit eine von 2021 auf das Jahr 2022 hochgerechnete Anzahl von 4730 bis 7044 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem abgeschlossenen Verfahren zu Isatuximab ist naheliegend, da es sich im vorliegenden Verfahren um dieselbe Zielpopulation handelt.

Dem vom pU herangezogenen Beschluss lagen die im Dossier zu Carfilzomib angegebenen Patientenzahlen des damaligen pU aus dem Jahr 2015 zugrunde [45]. Diese konnten in der entsprechenden Bewertung aufgrund der mangelnden Nachvollziehbarkeit nicht abschließend bewertet werden [46]. Es ist darauf hinzuweisen, dass aktuelle Daten insbesondere in Hinblick auf die veränderte Therapiesituation erforderlich sind.

Bei der Hochrechnung der Zielpopulation wäre im vorliegenden Verfahren jedoch vom erstmaligen Beschluss der Patientenzahlen (2016) ausgehend eine Steigerungsrate über 6 Jahre (bis 2022) angemessener.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet für die 1-Jahres-Inzidenz der Jahre 2013 bis 2018 eine mittlere jährliche Minderungsrate von -1,48 % als untere Grenze und als obere Grenze eine mittlere jährliche Steigerungsrate für die Jahre 2012 bis 2017 in Höhe von 0,73 %. Für die 5-Jahres-Prävalenz berechnet er eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 0,63 % für die Jahre 2013 bis 2018. Hierzu zieht er die Angaben des ZfKD zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Erkrankungen mit dem ICD-10-Code C90.- heran [44,47].

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.

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch wird die Zielpopulation in Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium II oder III und Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I eingeteilt. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

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

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

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, die folgenden Kombinationstherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Angaben der Fachinformationen [33-35,38,48-50]. Sofern in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dabei wird zwischen dem 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren unterschieden, wenn der Behandlungsmodus zwischen den Jahren variiert. Dies entspricht weitgehend dem Vorgehen des pU mit folgender Ausnahme:

Für Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid lassen sich der Fachinformation [38] höhere Angaben zur Anzahl der Behandlungstage im 1. Behandlungsjahr entnehmen. Der pU macht für Dexamethason ausschließlich Angaben für die insgesamt niedrigere Anzahl an Behandlungstagen im Folgejahr.

Der pU rundet für alle Wirkstoffe, für die dies erforderlich ist, auf vollständig abgeschlossene Zyklen pro Jahr ab. Darüber hinaus 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 [35]. 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 [48].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen für alle Präparate bis auf Dexamethason (siehe dazu Ausführungen weiter unten) den Fachinformationen [33-35,38,48-50].

Der Verbrauch von Daratumumab als Konzentrat zur Herstellung einer Lösung für die intravenöse Darreichung und Elotuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht [33,49], jener von Bortezomib, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Carfilzomib nach der Körperoberfläche (KOF) [35,48,50]. Der pU rechnet gemäß aktuellem Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [51]. Die KOF mit 1,9 m² ermittelt er anhand der DuBois-Formel unter Hinzuziehung der durchschnittlichen Angaben des Mikrozensus [51]. Dies ist nachvollziehbar.

Für Dexamethason ist des Weiteren folgendes zu beachten:

- An den Infusionstagen von Daratumumab dient laut Fachinformation von Daratumumab [33,34] 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.
- In der Kombination mit Daratumumab und Lenalidomid gilt für Dexamethason gemäß den Fachinformationen von Daratumumab [33,34] eine niedrigere Dosierung (20 mg statt 40 mg) für Patientinnen und Patienten > 75 Jahren oder einem Body-Mass-Index < 18,5, die der pU nicht berücksichtigt.

- In der Kombination mit Daratumumab und Bortezomib weisen die entsprechenden Fachinformationen [33,34] eine niedrigere Anzahl an Gaben von Dexamethason für Patientinnen und Patienten > 75 Jahren oder mit einem Body-Mass-Index < 18,5 oder mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder mit früherer Unverträglichkeit gegenüber einer Stereoidtherapie aus.
- Der pU berücksichtigt grundsätzlich einen Verwurf, auch in den Fällen, in denen keine begrenzte Behandlungsdauer angegeben ist.
- In Kombination mit Bortezomib kann bei der vom pU für Dexamethason angesetzten Behandlungsdauer von 8 Zyklen durch eine andere Packungskombination (1 Packung à 50 Stück und 1 Packung à 20 Stück) ein geringerer Verwurf erreicht werden als vom pU ermittelt.

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 15.03.2022 wieder.

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

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 [33,34,49]. Zu Dexamethason als Prämedikation siehe auch Abschnitt 3.2.2.

Zudem sind bei den Wirkstoffen Lenalidomid und Bortezomib gemäß Fachinformationen [33-35] bestimmte Blutuntersuchungen wie z. B. die Überwachung der Thrombozytenwerte durchzuführen. Die Kosten dafür werden vom pU ebenfalls nicht berücksichtigt.

Außerdem können für die Wirkstoffe, die intravenös verabreicht werden (z. B. Daratumumab und Elotuzumab), zusätzliche Kosten für die Verabreichung der Infusionstherapie angesetzt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

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

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

Arzneimittelkosten

Bei der vom pU veranschlagten Anzahl der Behandlungen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) sind trotz der in den Abschnitten 3.2.2 und 3.2.3 aufgeführten Kritikpunkte die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient je Kombinationstherapie (in der Größenordnung) plausibel – mit der Ausnahme, dass für Bortezomib in der Kombination mit Dexamethason eine Spanne von 4 bis 8 Zyklen anstelle von ausschließlich 8 Zyklen für die Behandlungsdauer zugrunde zu legen ist, sodass die Jahrestherapiekosten auch geringer ausfallen können.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Es entstehen für alle Kombinationstherapien, ausgenommen Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Bei den Kombinationstherapien mit Daratumumab ist für die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe eine Untergrenze von 0 € zu berücksichtigen (bei Daratumumab in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason nur für die Folgejahre), sofern bei der subkutanen Darreichungsform von Daratumumab die Herstellung parenteraler Zubereitungen entfällt.

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 [33,34] eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben ^{b, c}	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin	Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium II oder III: ■ Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	
	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I: ■ Beleg für einen geringen Zusatznutzen
	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
	Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU nimmt für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe vor, sondern schließt alle vom G-BA genannten Wirkstoffe ein. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben	4730 bis 7044	Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Zielpopulation auf die Zahlen im Beschluss des G-BA zu Isatuximab aus dem Jahr 2021 [43]. Dem vom pU herangezogenem Beschluss lagen die im Dossier zu Carfilzomib angegebenen Patientenzahlen aus dem Jahr 2015 zugrunde [45]. Diese konnten in der entsprechenden Dossierbewertung aufgrund der mangelnden Nachvollziehbarkeit nicht abschließend bewertet werden [46].
	Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium II oder III	k. A.	Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.
	Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I	k. A.	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; 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 bewertendes Arzneimittel						
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben	1. Jahr: 173 554,15– 176 662,37 Folgejahre: 115 473,55– 117 230,37	0	1. Jahr: 1633,00 Folgejahre: 923,00	1. Jahr: 173 554,15– 178 295,37 Folgejahre: 115 473,55– 118 153,37	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen insbesondere für die Prämedikation von Daratumumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Für die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe ist eine Untergrenze von 0 € zu berücksichtigen, sofern bei der subkutanen Darreichungsform von Daratumumab die Herstellung parenteraler Zubereitungen entfällt.
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason		1. Jahr: 153 338,14– 156 176,08 Folgejahre: 75 504,78– 77 261,60	0	1. Jahr: 2592,00– 4083,00 Folgejahre: 923,00	1. Jahr: 155 930,14– 160 259,08 Folgejahre: 75 504,78– 78 184,60	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen insbesondere für die Prämedikation von Daratumumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Für die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe ist für die Folgejahre eine Untergrenze von 0 € zu berücksichtigen, sofern bei der subkutanen Darreichungsform von Daratumumab die Herstellung parenteraler Zubereitungen entfällt.

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 mindestens 1 Therapie erhalten haben	48 714,48	0	3240,00	51 954,48	Die Jahrestherapiekosten sind mit der angesetzten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel.
Bortezomib + Dexamethason		31 368,88	0	2592,00	33 960,88	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		39 968,77	0	0	39 968,77	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 128 241,50 Folgejahre: 116 400,34	0	1. Jahr: 2130,00 Folgejahre: 1846,00	1. Jahr: 130 371,50 Folgejahre: 118 246,34	Die vom pU angegebenen 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 zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 130 813,77 Folgejahre: 102 658,41	0	1. Jahr: 6156,00 Folgejahre: 4212,00	1. Jahr: 136 969,77 Folgejahre: 106 870,41	Die Jahrestherapiekosten sind mit der vom pU angesetzten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel.
Carfilzomib + Dexamethason		1. Jahr: 171 528,66 Folgejahre: 174 357,54	0	1. Jahr: 6318,00 Folgejahre: 6318,00	1. Jahr: 177 846,66 Folgejahre: 180 675,54	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung 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 Patienten- gruppe	Arzneimittel kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfsstaxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Indikationen

Darzalex® ist indiziert:

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

Darzalex® ist in zwei Applikationen mit entsprechender Dosierung verfügbar:

- Intravenös: Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht Darzalex®, die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema in der Fachinformation anzuwenden ist.*

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

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung soll verfügbar sein. Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig. 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 (s. u. Interferenzen). Das komplette 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 für infusionsbedingte Reaktionen (IRRs, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen) zu reduzieren, sind Hinweise zur Prämedikation und Medikationen nach den Infusionen zu beachten, einschließlich der Hinweise zur Infusionsgeschwindigkeit. 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 jeweiligen Fachinformation aufgelistet:

Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation sowie die entsprechenden Fachinformationen.

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen (IRR)

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen vor der Infusion von Darzalex® entsprechende Arzneimittel angewendet werden. Bei IRRs muss unabhängig vom Schweregrad die Infusion von Darzalex® sofort unterbrochen und die Symptome behandelt werden. Zur Behandlung von IRRs kann zudem eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder ein Abbruch der Behandlung mit Darzalex® erforderlich sein, wie im Folgenden beschrieben:

Grad 1-2 (leicht bis mäßig): Sobald die infusionsbedingten Symptome abgeklungen sind, soll die Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die IRRs auftraten, fortgesetzt werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren IRR-Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in klinisch angemessenen Schritten und Intervallen bis zu einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 200 ml/Stunde erfolgen.

Grad 3 (schwer): Sobald die infusionsbedingten Symptome abgeklungen sind, kann der erneute Start der Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die Reaktion auftrat, in Erwägung gezogen werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in klinisch angemessenen Schritten und Intervallen erfolgen. Das oben beschriebene Vorgehen soll im Falle eines Wiederauftretens von Symptomen Grad 3 wiederholt werden. Wenn eine infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder höher zum dritten Mal auftritt, muss Darzalex® dauerhaft abgesetzt werden.

Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Behandlung mit Darzalex® ist dauerhaft abzusetzen.

Versäumte Dosis

Wurde eine geplante Dosis von Darzalex® versäumt, soll die Dosis so bald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosismodifikationen

Dosisreduktionen von Darzalex® werden nicht empfohlen. Eine verzögerte Anwendung kann erforderlich sein, damit sich im Falle hämatologischer Toxizität die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Für Informationen bezüglich der Arzneimittel, die in Kombination mit Darzalex® angewendet werden, siehe entsprechende Fachinformationen.

Empfohlene Begleitmedikationen – Arzneimittel vor der Infusion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, soll allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Infusion von Darzalex® folgende Arzneimittel gegeben werden:

- *Kortikoid (lang oder mittellang wirksam)*
 - o *Monotherapie:*
100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent, intravenös angewendet. Nach der zweiten Infusion kann die Dosis des Kortikoids reduziert werden (60 mg orales oder intravenöses Methylprednisolon).
 - o *Kombinationstherapie:*
20 mg Dexamethason (oder Äquivalent), angewendet vor jeder Infusion von Darzalex®. Wenn Dexamethason das Kortikoid des Hintergrundregimes ist, dient die Behandlungsdosis Dexamethason an Darzalex®-Infusionstagen stattdessen als Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Dexamethason wird vor der ersten Infusion von Darzalex® intravenös angewendet. Vor den anschließenden Infusionen kann eine orale Anwendung in Betracht gezogen werden.
Zusätzliche Kortikoide als Teil weiterer Hintergrundregime (z. B. Prednison)

sollen an Darzalex®-Infusionstagen nicht eingenommen werden, wenn Patienten Dexamethason als Prämedikation erhalten haben.

- *Antipyretika (650 bis 1000 mg orales Paracetamol)*
- *Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).*

Empfohlene Begleitmedikationen – Arzneimittel nach der Infusion

Um das Risiko verzögerter infusionsbedingter Reaktionen zu reduzieren, sollen nach der Infusion folgende Arzneimittel gegeben werden:

- *Monotherapie:*
Am ersten und am zweiten Tag nach jeder Infusion (beginnend am Tag nach der Infusion) soll ein orales Kortikoid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirksamen Kortikoids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden.
- *Kombinationstherapie:*
Die Anwendung von oralem Methylprednisolon in niedriger Dosis (≤ 20 mg) oder eines Äquivalents ist am Tag nach der Infusion von Darzalex® in Erwägung zu ziehen. Wenn jedoch am Tag nach der Infusion von Darzalex® ein Regime-spezifisches Kortikoid (z. B. Dexamethason, Prednison) angewendet wird, ist eine weitere Postmedikation mit einem Kortikoid möglicherweise nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion die Anwendung kurz- und langwirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine bedeutenden IRRs auftreten, können nach den ersten vier Infusionen die Inhalativa nach der Infusion 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.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassungen erforderlich.

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Darzalex® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Überwachungsmaßnahmen

Infusionsbedingte Reaktionen

Darzalex® kann schwere IRRs verursachen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. Diese Reaktionen können lebensbedrohlich sein und es wurden Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet. Alle Patienten sollen während der gesamten Infusion auf IRRs überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine IRR beliebigen Grades auftritt, ist die Überwachung nach der Infusion so lange fortzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind. In klinischen Studien wurden IRRs bei etwa der Hälfte aller mit Darzalex® behandelten Patienten berichtet. Die IRRs traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf und waren meistens vom Grad 1–2 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vier Prozent aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Zu schweren IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Larynxödem und Lungenödem. Symptome waren überwiegend eine verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, Schüttelfrost, Erbrechen und Übelkeit. Weniger häufige Symptome waren keuchende Atmung, allergische Rhinitis, Pyrexie, Beschwerden im Brustraum, Juckreiz und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen Patienten vor der Behandlung mit Darzalex® eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikoiden erhalten. Bei IRRs jeden Schweregrades soll die Infusion von Darzalex® unterbrochen werden und bei Bedarf sollen IRRs medikamentös behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Patienten mit IRRs vom Grad 1, 2 oder 3 soll die Infusionsgeschwindigkeit bei Fortführung der Infusion reduziert werden. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Infusionsreaktion auf, ist umgehend eine entsprechende Notfall-Reanimation einzuleiten. Die Behandlung mit Darzalex® ist umgehend und dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation). Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach Darzalex®-Infusionen orale Kortikoide angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion eine Anwendung entsprechender Arzneimittel (z. B. inhalative Kortikoide, kurz und lang wirksame Bronchodilatoren) in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise

auf tretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Neutropenie/Thrombozytopenie

Darzalex® kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken. Das komplette Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Die Patienten mit einer Neutropenie sind auf Anzeichen einer Infektion zu überwachen. Eine verzögerte Anwendung von Darzalex® kann erforderlich sein, damit sich die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Eine Dosisreduktion von Darzalex® wird nicht empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen oder Wachstumsfaktoren sind in Erwägung zu ziehen.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Indirekter Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38, das sich in geringen Konzentrationen auf Erythrozyten befindet. Das kann zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen. Ein durch Daratumumab beeinflusster indirekter Coombs-Test kann bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion von Daratumumab positiv ausfallen. Es ist zu berücksichtigen, dass an Erythrozyten gebundenes Daratumumab die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren kann. Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten sind nicht beeinflusst. Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung gemäß den lokalen Standards in Betracht gezogen werden. Eine Genotypisierung der Erythrozyten wird durch Daratumumab nicht beeinflusst und kann jederzeit durchgeführt werden. Bei einer geplanten Transfusion sind die Bluttransfusionszentren über diese Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests zu informieren. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.

Interferenz mit der Bestimmung der kompletten Remission

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der sowohl durch Serumprotein-Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden kann; diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet. Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgGκ-Myelomprotein beeinflussen.

Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung

Bei Patienten, die Darzalex® erhielten, wurde über Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einige davon tödlich. Der HBV-Status soll bei allen Patienten vor Einleitung der

Behandlung mit Darzalex® bestimmt werden. Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollen während der Behandlung mit Darzalex® und für mindestens sechs Monate danach auf klinische Anzeichen und Laborparameter, die auf eine HBV-Reaktivierung hindeuten, kontrolliert werden. Die Patienten sollen in Übereinstimmung mit den medizinischen Leitlinien behandelt werden. Wenn klinisch notwendig, soll die Konsultation eines Hepatitis-Spezialisten in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die unter Darzalex® eine HBV-Reaktivierung entwickeln, soll die Behandlung mit Darzalex® unterbrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Darzalex®-Behandlung bei Patienten, bei denen die HBV-Reaktivierung unter ausreichender Kontrolle ist, soll mit in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Ärzten besprochen 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 von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Darzalex® und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und beeinflusst Kompatibilitätstests, einschließlich Antikörperscreening und Kreuzproben. Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Phänotypisierung oder eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden.

Interferenz mit Serumprotein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE)

Daratumumab kann durch SPE und IFE detektiert werden; diese Methoden werden zur Überwachung krankheitsbedingter M-Proteine angewendet. Dies kann zu falsch positiven Ergebnissen der SPE und IFE-Assays bei Patienten mit IgGκ-Myelomprotein führen, was die initiale Bewertung des vollständigen Ansprechens nach den Kriterien der IMWG

beeinflusst. Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen, bei denen eine Interferenz mit Daratumumab vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Daratumumab-spezifischen IFE-Assays in Erwägung zu ziehen, um Daratumumab von endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daratumumab und bis 3 Monate nach Beenden der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Daratumumab bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Die Anwendung von Darzalex® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Darzalex® verzichtet werden soll / die Behandlung mit Darzalex® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu potenziellen Auswirkungen von Daratumumab auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung

Zu Dosis und Schema der zusammen mit Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation sowie die entsprechenden Fachinformationen.

Empfohlene Begleitmedikationen – Arzneimittel vor der Injektion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Anwendung von Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung folgende Arzneimittel zur Prämedikation (oral oder intravenös) gegeben werden:

- *Kortikoid (lang oder mittellang wirksam)*
 - o *Monotherapie:*
100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent. Nach der zweiten Injektion kann die Dosis des Kortikoids auf 60 mg Methylprednisolon reduziert werden.
 - o *Kombinationstherapie:*
20 mg Dexamethason (oder Äquivalent) vor jeder Injektion mit Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung. Wenn Dexamethason das Kortikoid des Hintergrundregimes ist, dient die Behandlungsdosis Dexamethason an Darzalex®-Anwendungstagen stattdessen als Arzneimittel für die Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).
An den Darzalex®-Anwendungstagen, an denen Patienten Dexamethason (oder Äquivalent) als Prämedikation vor der Injektion erhalten haben, sollen keine zusätzlichen Kortikosteroide (z. B. Prednison) als Hintergrundregime angewendet werden.
- *Antipyretika (650 bis 1.000 mg orales Paracetamol)*
- *Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).*

Empfohlene Begleitmedikationen – Arzneimittel nach der Injektion

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen nach der Injektion folgende Arzneimittel gegeben werden:

- *Monotherapie:*
Am ersten und am zweiten Tag nach jeder Injektion (beginnend am Tag nach der Injektion) soll ein orales Kortikoid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirksamen Kortikoids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden.
- *Kombinationstherapie:*
Die Anwendung von oralem Methylprednisolon in niedriger Dosis (≤ 20 mg) oder eines Äquivalents ist am Tag nach der Injektion von Darzalex® in Erwägung zu ziehen. Wenn jedoch am Tag nach der Injektion von Darzalex® ein Regime-spezifisches Kortikoid (z. B. Dexamethason, Prednison) angewendet wird, ist eine weitere Postmedikation mit einem Kortikoid möglicherweise nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der 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.

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion die Anwendung kurz und lang wirksamer 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.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassungen erforderlich.

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Darzalex® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Körpergewicht (>120 kg)

Es wurde nur eine begrenzte Anzahl von Patienten mit einem Körpergewicht von über 120 kg, die eine Festdosis (1.800 mg) von Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erhielten, untersucht und die Wirksamkeit bei diesen Patienten wurde nicht nachgewiesen. Eine Dosisanpassung auf der Grundlage des Körpergewichts kann derzeit nicht empfohlen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten.

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 arzneimittelmetabolisierenden 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 von 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 Daratumumab und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und beeinflusst Kompatibilitätstests, einschließlich Antikörperscreening und Kreuzproben. Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit DTT, um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kellnegative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Phänotypisierung oder eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden.

Interferenz mit Serumprotein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE)

Daratumumab kann durch SPE und IFE detektiert werden; diese Methoden werden zur Überwachung krankheitsbedingter M-Proteine angewendet. Dies kann zu falsch positiven Ergebnissen der SPE und IFE-Assays bei Patienten mit IgG κ -Myelomprotein führen, was die initiale Bewertung des vollständigen Ansprechens nach den Kriterien der IMWG beeinflusst. Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen, bei denen eine Interferenz mit Daratumumab vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Daratumumabspezifischen IFE-Assays in Erwägung zu ziehen, um Daratumumab von endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daratumumab und bis 3 Monate nach Beenden der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Daratumumab bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3 der

Fachinformation). Die Anwendung von Darzalex® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Darzalex® verzichtet werden soll / die Behandlung mit Darzalex® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu potenziellen Auswirkungen von Daratumumab auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).“

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2018 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Janssen Research & Development. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; study 54767414MMY3004; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
5. Janssen Research & Development. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; study 54767414MMY3004; Abbreviated Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
6. Janssen Research & Development. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; study 54767414MMY3009; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
7. Janssen Research & Development. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; study 54767414MMY3004; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.
8. Janssen Research & Development. Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [online]. 2022 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134>.

9. Janssen-Cilag International. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [online]. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000255-85.
10. Janssen Research & Development. Clinical Study Report 54767414MMY3004; Synopsis [online]. 2016 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
11. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 754-766. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>.
12. Hungria V, Beksac M, Weisel KC et al. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. *Br J Haematol* 2021; 193(3): 561-569. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.17321>.
13. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20(8): 509-518. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.623>.
14. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 2018; 103(12): 2079-2087. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.194118>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-40_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A17-40 [online]. 2018 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-03_daratumumab_addendum-zum-auftrag-a17-40_v1-1.pdf.
17. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/307/#dossier>.
18. Janssen Research & Development. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; study 54767414MMY3003; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.

19. Janssen Research & Development. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; study 54767414MMY3003; Abbreviated Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
20. Janssen Research & Development. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; study 54767414MMY3003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
21. Janssen Research & Development. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; study 54767414MMY3003; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.
22. Janssen Research & Development. A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [online]. 2022 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009>.
23. Janssen-Cilag International. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [online]. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005525-23.
24. Janssen Research & Development. Clinical Study Report 54767414MMY3003; Synopsis [online]. 2016 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
25. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020; 34(7): 1875-1884. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0711-6>.
26. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(14): 1319-1331. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607751>.
27. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 2018; 103(12): 2088-2096. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.194282>.
28. Plesner T, Dimopoulos MA, Oriol A et al. Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. *Br J Haematol* 2021; 194(1): 132-139. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.17435>.

29. Janssen Research & Development. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; study 54767414MMY3009; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
30. Janssen Research & Development. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; study 54767414MMY3009; Abbreviated Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
31. Janssen Research & Development. A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [online]. 2022 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03234972>.
32. Lu J, Fu W, Li W et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021; 21(9): e699-e709. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2021.04.012>.
33. Janssen-Cilag International. Fachinformation DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022. 2022.
34. Janssen-Cilag International. Fachinformation DARZALEX 1800 mg Injektionslösung. Stand: Januar 2022. 2022.
35. Janssen-Cilag International. Fachinformation VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Mai 2021. 2021.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Daratumumab; Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4981/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_ZD.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Daratumumab: Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2018 [Zugriff: 15.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-307/2018_01_08_Wortprotokoll_Daratumumab_D-310.pdf.
38. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Revlimid Hartkapseln. Stand: September 2021. 2021.
39. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. Control Clin Trials 1996; 17(4): 343-346. [https://dx.doi.org/10.1016/0197-2456\(96\)00075-x](https://dx.doi.org/10.1016/0197-2456(96)00075-x).
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-153_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason) [online]. 2021 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5107/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_nAWG_D-676_BAnz.pdf.
44. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms. Fallzahlen. Jahre 2013-2018 [online]. 2022 [Zugriff: 18.01.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
45. Amgen. Carfilzomib (Kyprolis); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/204/#dossier>.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g15-16_carfilzomib_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
47. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Rohe Rate. Jahre 2013-2018 [online]. 2022 [Zugriff: 18.01.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
48. Baxter Holding. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: August 2021. 2021.
49. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Empliciti 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2022. 2022.
50. Amgen Europe. Fachinformation Kyprolis 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2021. 2021.

51. 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.
52. Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16(1): 139-144. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139>.

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 AREA[ConditionSearch] 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 CD 38)) AND Myeloma*

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
(Daratumumab OR humax-CD38 OR humaxCD38 OR humax CD38) AND Myeloma*

Anhang B Eignung der Responseschwellen von 10 Punkten für Auswertungen der EORTC-Module

Gemäß Methodenpapier 6.1 [40] können für die Nutzenbewertung Responderanalysen patientenberichteter Endpunkte mit einem präspezifizierten Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc von genau 15 % der Skalenspannweite herangezogen werden.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt anhand von 30 Items sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen sowie 8 Symptomskalen. Die Items werden auf einer Skala von 1 bis 4, für die beiden Fragen zum globalen Gesundheitsstatus von 1 bis 7, bewertet. Zur Auswertung werden die Skalen in Werte von 0 bis 100 transformiert.

Die verschiedenen Skalen umfassen jeweils unterschiedlich viele Items. Die Funktionsskalen umfassen die körperliche Funktion (5 Items), die Rollenfunktion (2 Items), die emotionale Funktion (4 Items), die kognitive Funktion (2 Items) und die soziale Funktion (2 Items). Die Skala zum globalen Gesundheitsstatus umfasst 2 Items. Die Symptomskalen umfassen Fatigue (3 Items), Schmerzen (2 Items), Übelkeit und Erbrechen (2 Items), Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (jeweils 1 Item).

Basierend auf der Arbeit von Osoba [52], hat sich zuletzt international eine MID von 10 Punkten für alle Skalen etabliert, die jeweils 10% der Skalenspannweite entspricht. Vor diesem Hintergrund wurde geprüft, ob basierend auf der Konstruktion und Itemanzahl der jeweiligen Skalen, für Auswertungen mit einem Responsekriterium von 10 Punkten gegenüber einer Auswertung mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite der EORTC-Skalen (entspricht 15 Punkten) Unterschiede in den Ergebnissen entstehen.

Tabelle 23 gibt einen Überblick über die Spannweiten der rohen Werte und kleinstmöglichen Änderungsschritte der einzelnen Skalen in Abhängigkeit von der Itemanzahl pro Skala. Aus dem kleinstmöglichen Änderungsschritt ergibt sich für jede Skala, ob Auswertungen der beiden Responsekriterien (10 Punkte / 15 Punkte) zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Tabelle 23: Bedeutung der unterschiedlichen Responseschwellen 10 Punkte / 15 Punkte für die Skalen des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 Skala (Anzahl Items, Wertebereich) ^a	Spannweite je Skala [rohe Werte] ^b	Anzahl möglicher Änderungsschritte der Skala ^c [n]	Kleinstmöglicher Änderungsschritt auf normierter Skala (0 bis 100) ^d [Punkte]	Tatsächliche Änderung bei Response ≥ 10 Punkte ^e [Punkte]	Tatsächliche Änderung bei Response ≥ 15 Punkte ^f [Punkte]
Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö (jeweils 1 Item, Wertebereich 1 – 4)	3	3	33,3	33,3	33,3
Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen (jeweils 2 Items, Wertebereich 1– 4)	3	6	16,7	16,7	16,7
Globaler Gesundheitszustand (2 Items, Wertebereich 1 – 7)	6	12	8,3	16,7	16,7
Fatigue (3 Items, Wertebereich 1 – 4)	3	9	11,1	11,1	22,2
Emotionale Funktion (4 Items, Wertebereich 1 – 4)	3	12	8,3	16,7	16,7
Körperliche Funktion (5 Items, Wertebereich 1 – 4)	3	15	6,7	13,3	20,0
a. Die Skala „finanzielle Schwierigkeiten“ (1 Item) wird in der Nutzenbewertung nicht betrachtet. b. Die Items können jeweils Werte von 1 bis 4 annehmen (bzw. von 1 bis 7 bei den Items der Skala zum globalen Gesundheitszustand). Der rohe Wert der Skala ergibt aus der Summe der Einzelitems geteilt durch die Anzahl der Einzelitems. c. Die Anzahl möglicher Änderungsschritte der Skala ergibt sich aus der Anzahl der möglichen Änderungsschritte je Item multipliziert mit der Anzahl der Items. d. Der kleinstmögliche Änderungsschritt auf der normierten Skala ergibt sich aus der Division der Skalenspannweite der normierten Skala (0 bis 100) durch die Anzahl der möglichen Änderungsschritte der Skala. e. Tatsächliche Änderung auf der Skala bei Anwendung einer Responseschwelle von mindestens 10 Punkten f. Tatsächliche Änderung auf der Skala bei Anwendung einer Responseschwelle von mindestens 15 Punkten					

Daraus ergibt sich, dass sich lediglich für 2 der insgesamt 14 Skalen des EORTC QLQ-C30 bei Anwendung der beiden Responseschwellen 10 bzw. 15 Punkte in einer Responderanalyse unterschiedliche Anzahlen an Respondern ergeben können, während sie für die übrigen Skalen zu identischen Responderzahlen führen. So bedeutet beispielsweise für die 5 Skalen, die lediglich 1 Item enthalten, die jeweils kleinste mögliche Änderung der Skala eine Änderung um 33,3 Punkten auf der von 0 bis 100 normierten Skala. Dies führt dazu, dass diese Patientinnen und Patienten sowohl in einer Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als auch einer Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 Punkten gleichermaßen als Responder in die Analyse eingehen. Die Anzahl der Responder ist damit in beiden Auswertungen identisch.

Dies betrifft gleichermaßen die 6 Skalen mit 2 Items (kleinstmöglicher Änderungsschritt 16,7 Punkte) wie auch die Skala mit 4 Items (Änderungsschritt 16,7 Punkte, der kleinstmögliche Schritt von 8,3 Punkten erfüllt keine der beiden Responseschwellen). Lediglich bei den Skalen zu Fatigue (3 Items) und der körperlichen Funktion (5 Items) ergeben sich Unterschiede: Für die 3-Item-Skala entspricht eine Responseschwelle von 10 Punkten einem Änderungsschritt auf einem Item der Skala (11,1 Punkte) während eine Responseschwelle von 15 Punkten 2 Änderungsschritte erfordert (22,2 Punkte). Ähnlich liegen die entsprechenden Werte für die 5-Item-Skala bei 2 Änderungsschritten für die 10 Punkte-Schwelle (13,3 Punkte) und bei 3 Änderungsschritten für die 15-Punkte-Schwelle (20,0 Punkte). Insgesamt ergeben sich daher für 12 (86%) von 14 Aussagen, die basierend auf Responderanalysen der Skalen des EORTC-QLQ-C30 getroffen werden, mit beiden Responseschwellen identische Ergebnisse. Unterschiede können sich lediglich für die 2 genannten Skalen ergeben. Allerdings besteht der Unterschied zwischen den beiden Responseschwellen in nur 1 Schritt auf der jeweiligen Skala. In dieser spezifischen Situation des EORTC wird daher die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15%-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Anhang C Forest Plots zu eigenen Berechnungen

Im Folgenden sind die Forest Plots für selbst berechnete Metaanalysen dargestellt.

C.1 Spezifische UEs

Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm
 Erbrechen (PT, UEs)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

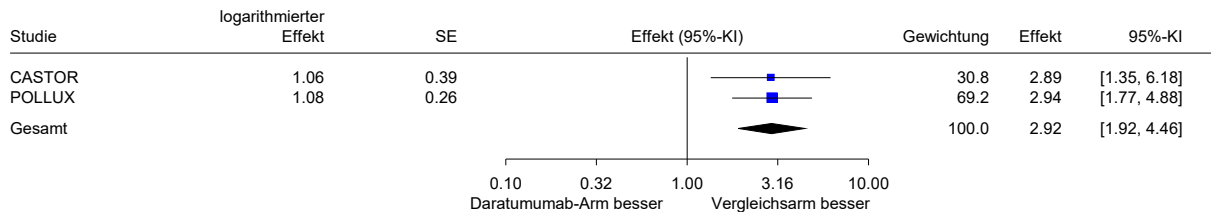


Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Erbrechen (PT, UEs), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX

Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm
 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

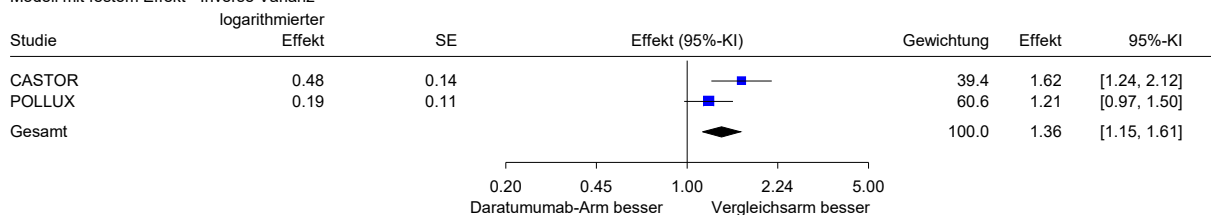


Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX

Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm
 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

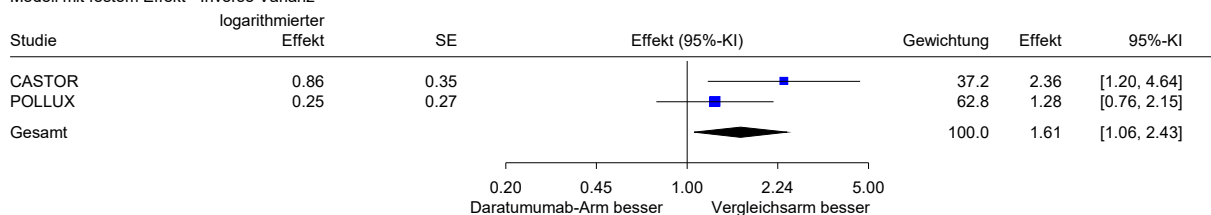


Abbildung 4: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX

Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm
 Diarrhoe (PT, schwere UEs)

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

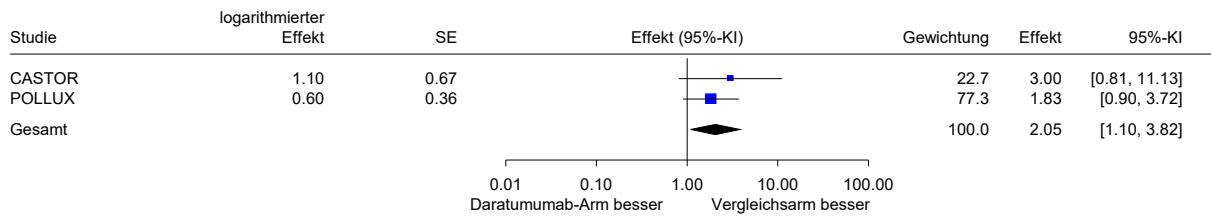


Abbildung 5: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX

Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm
 Hypertonie (PT, schwere UEs)

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

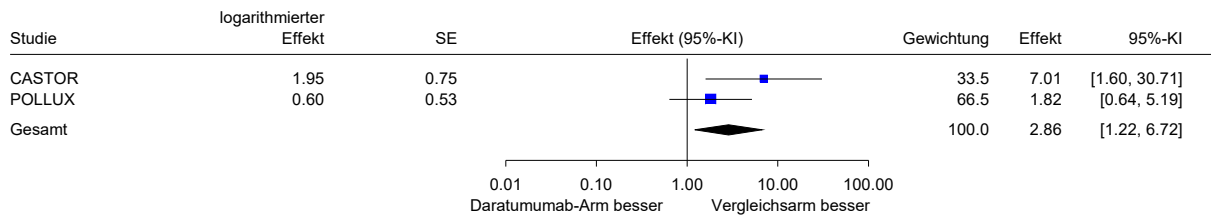


Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX

C.2 Subgruppenanalysen

Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm - Subgruppe: Alter
 Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)

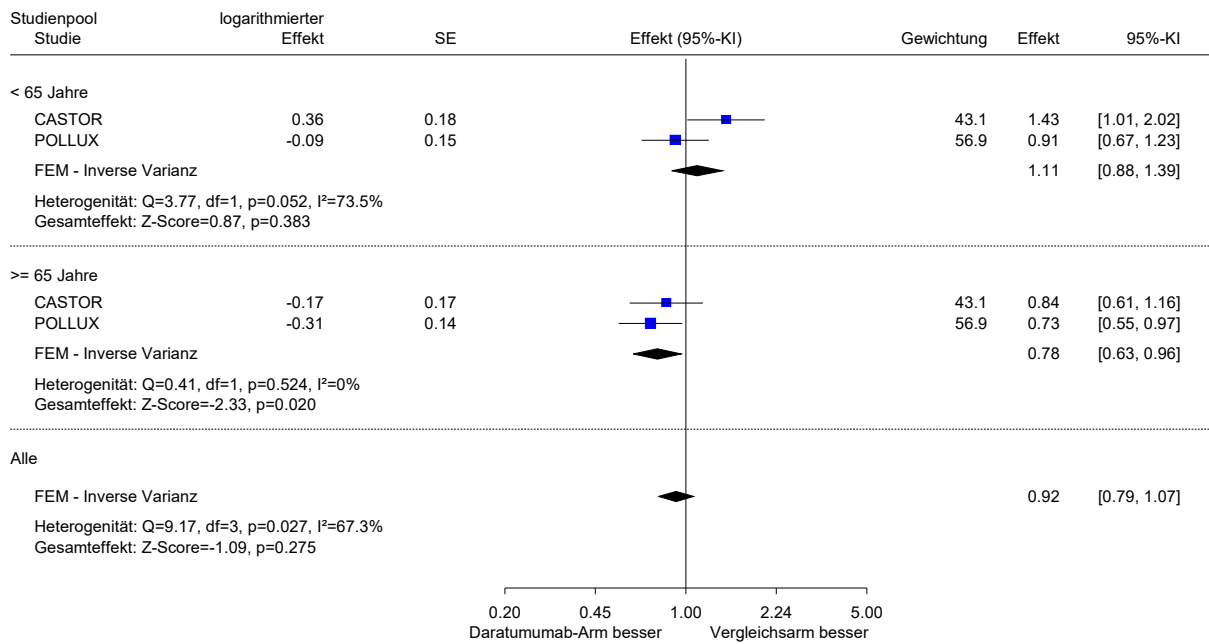


Abbildung 7: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX, Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm - Subgruppe: ISS-Stadium
 Schwere UEs

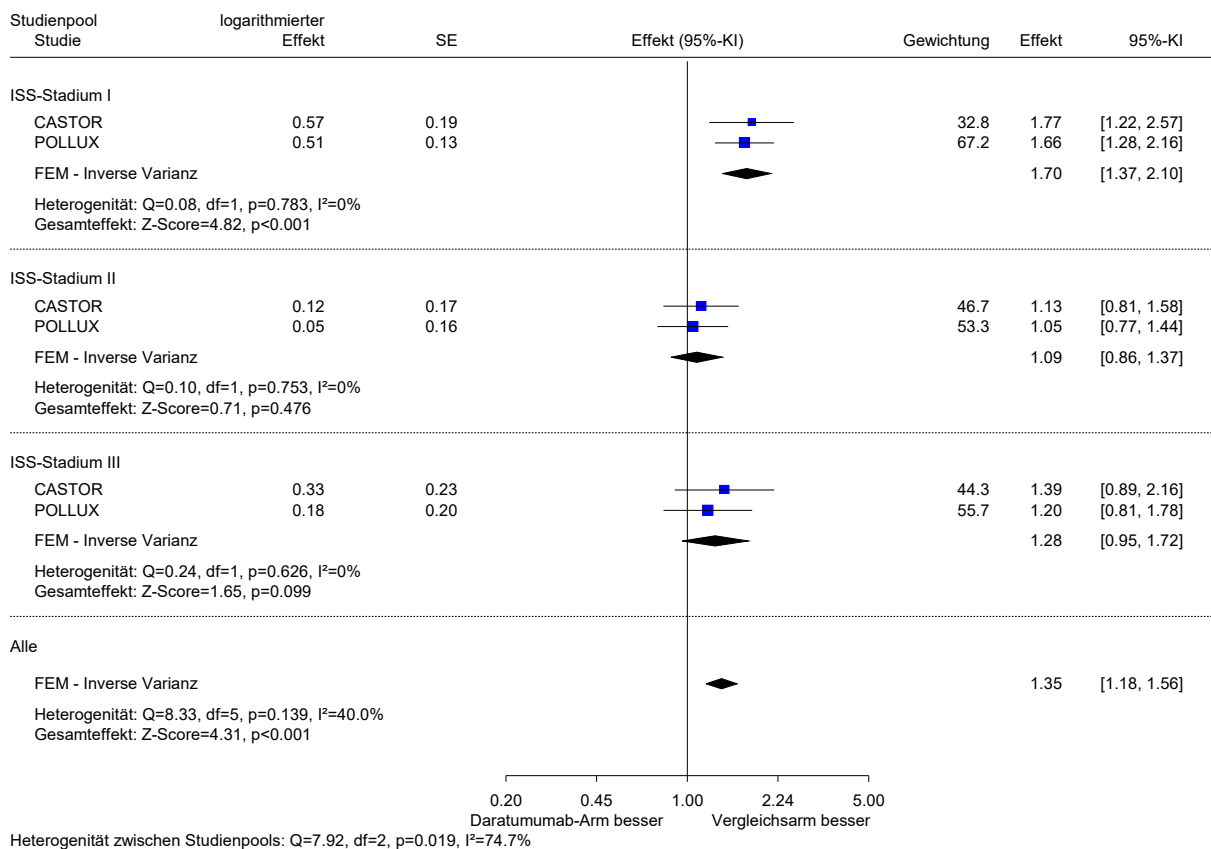


Abbildung 8: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Effektmaß HR, Studien CASTOR und POLLUX, Merkmal ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)

Anhang D Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten

D.1 CASTOR

D.1.1 Mortalität

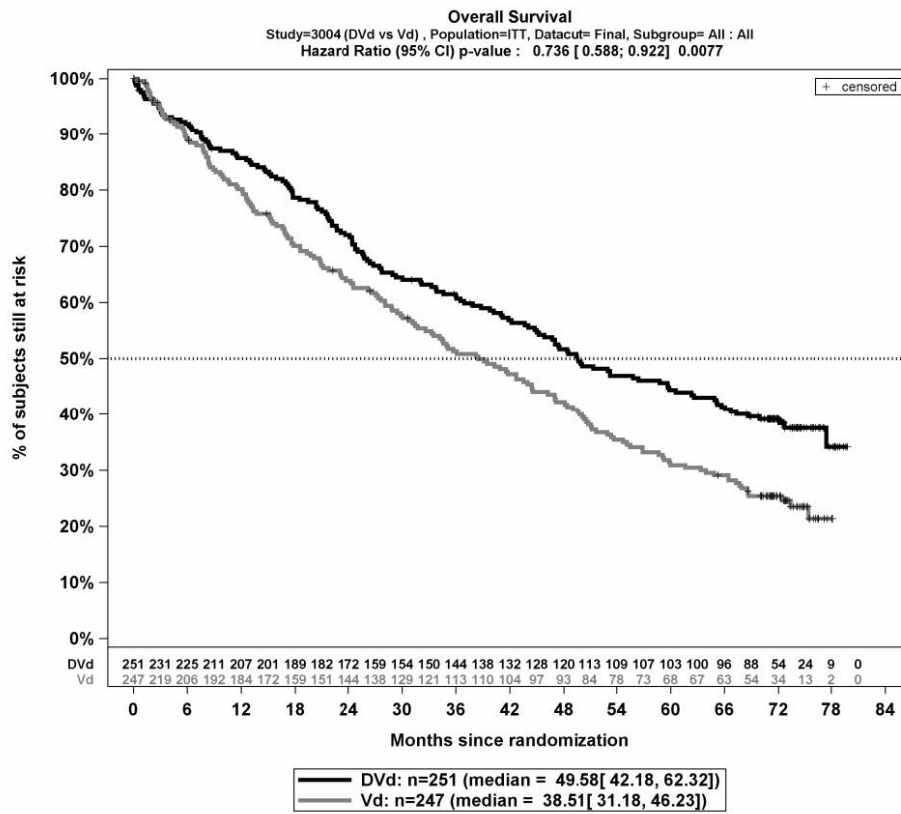


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie CASTOR)

D.1.2 Morbidität

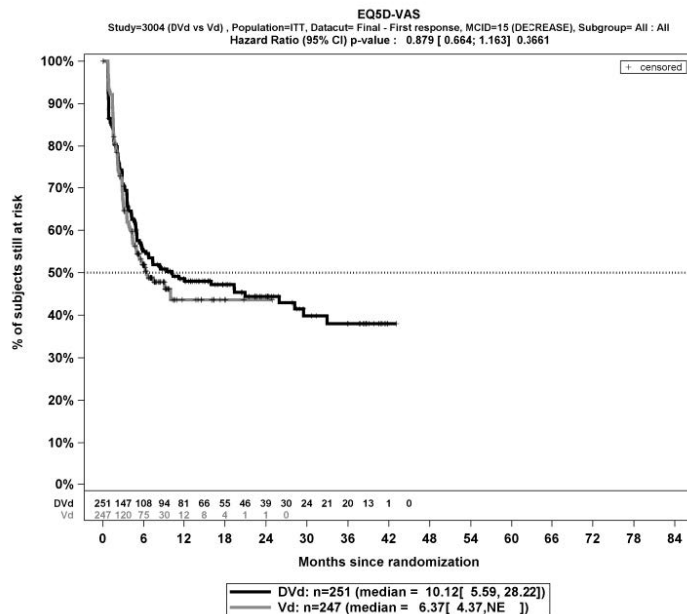


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) (Studie CASTOR)

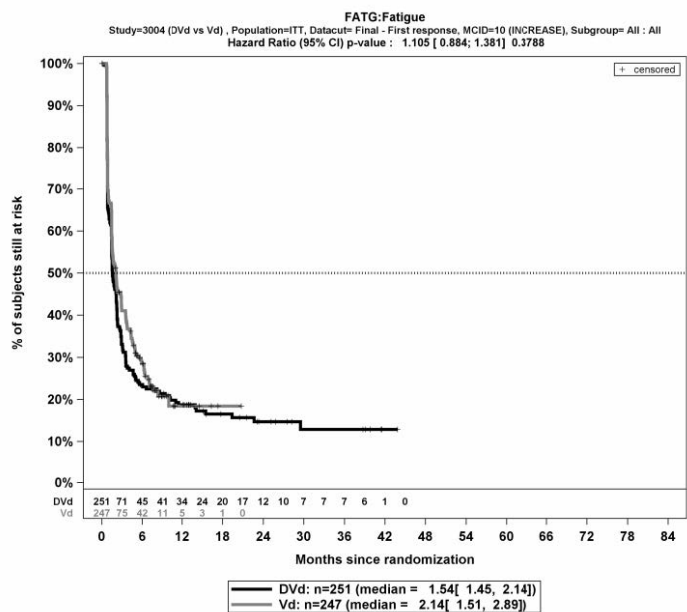


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

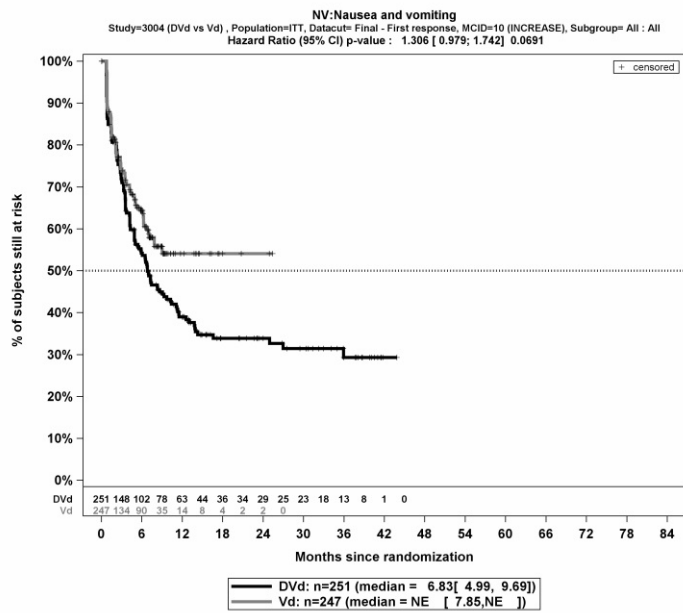


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

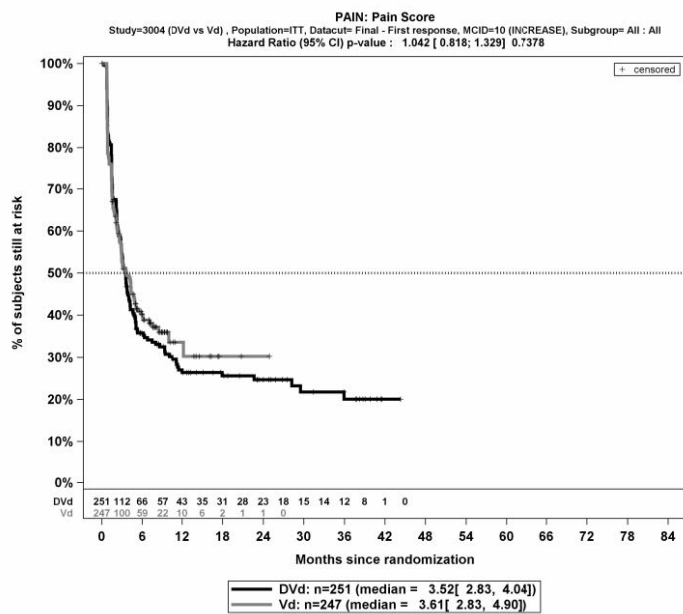


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

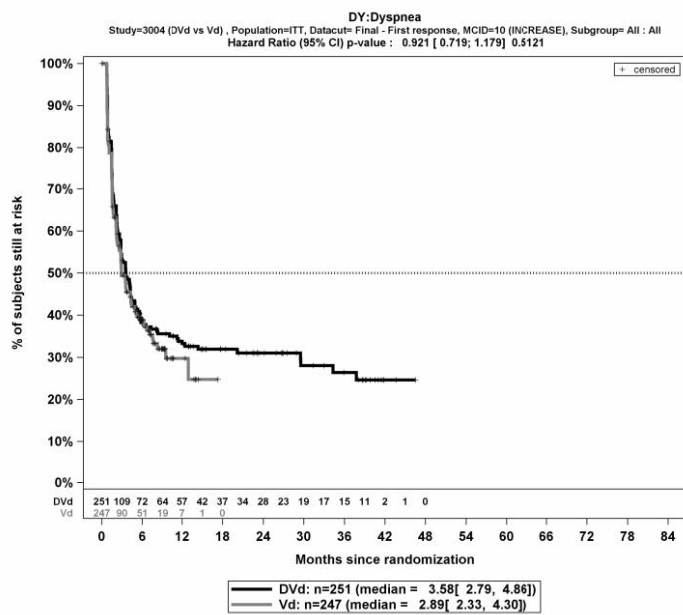


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

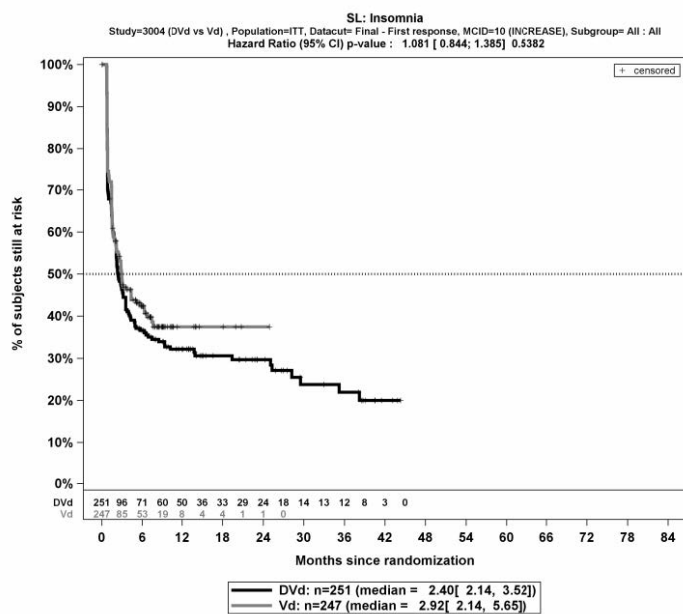


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

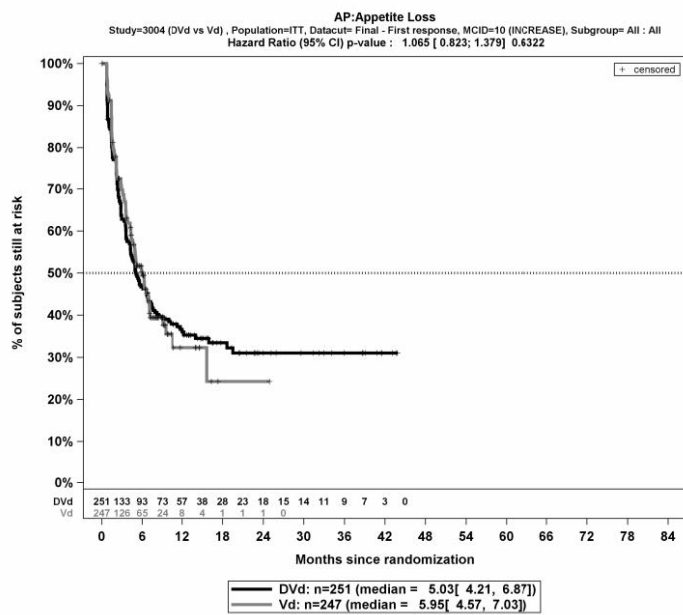


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

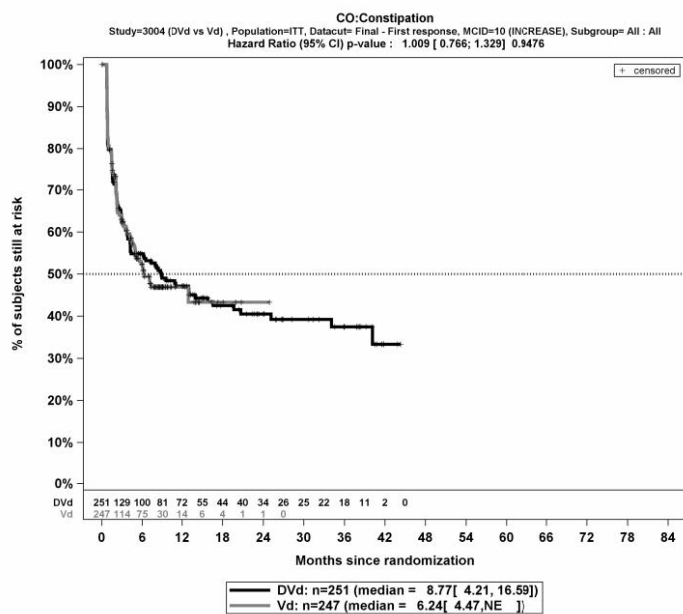


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

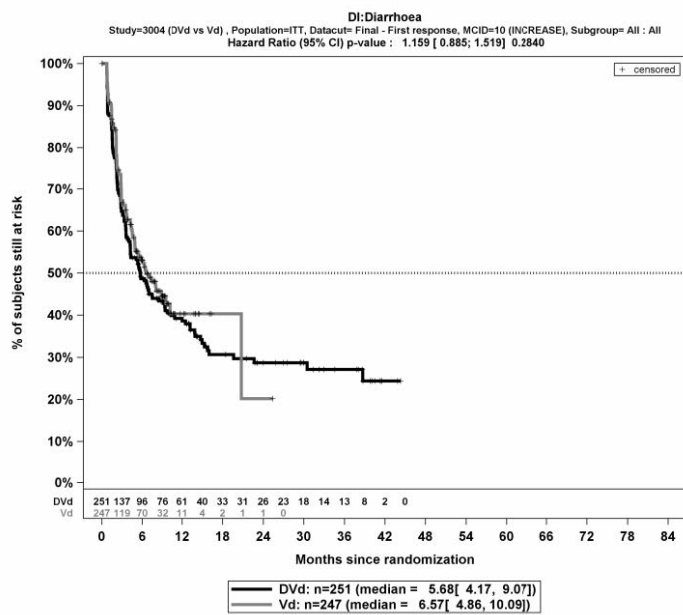


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

D.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

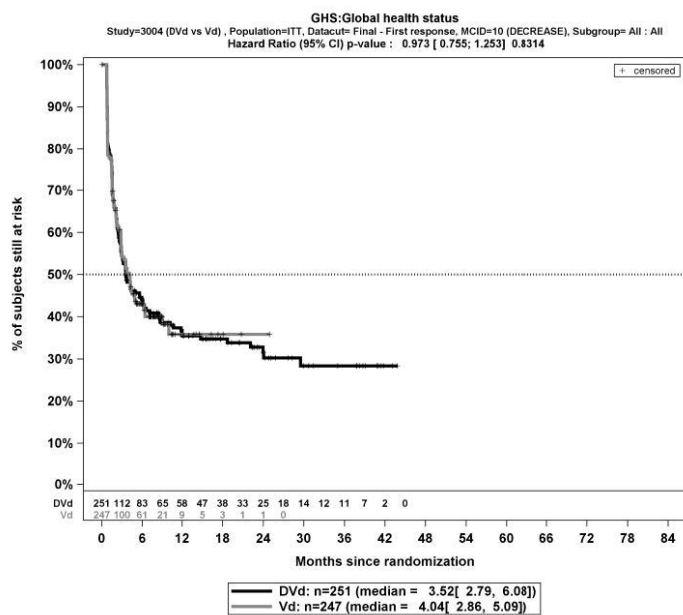


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

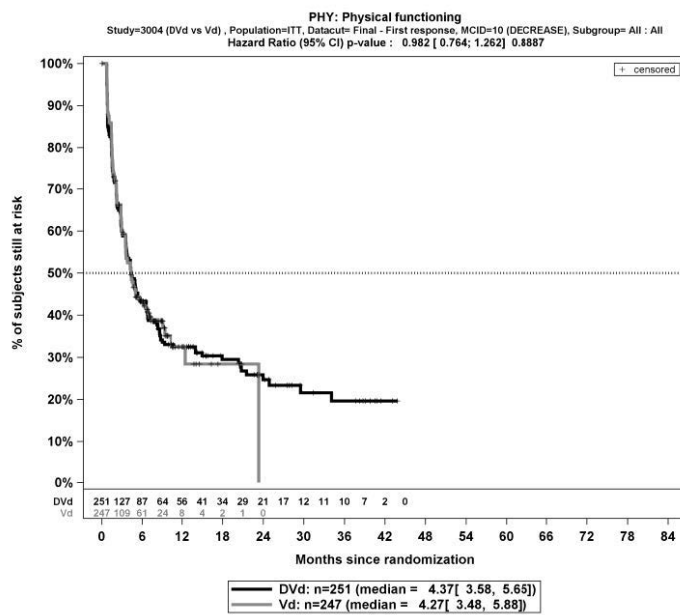


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

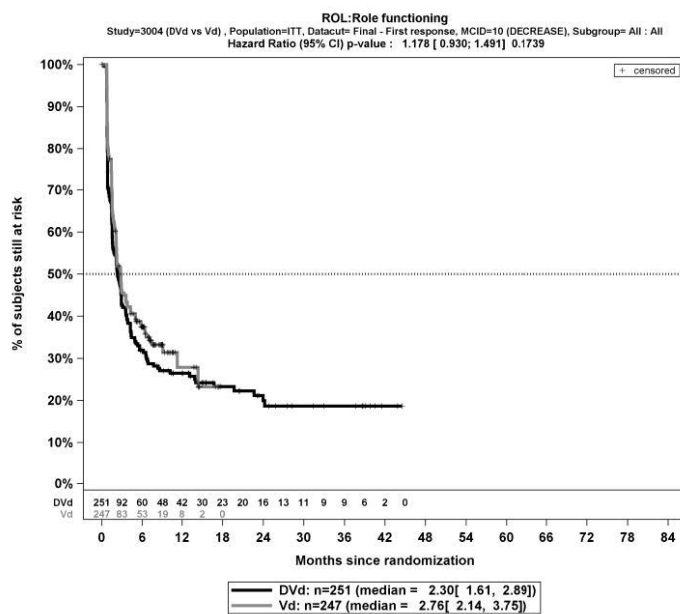


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

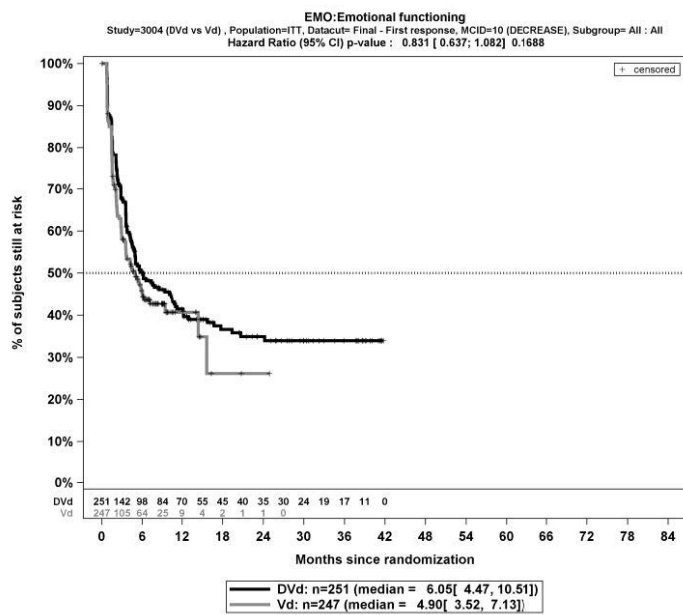


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

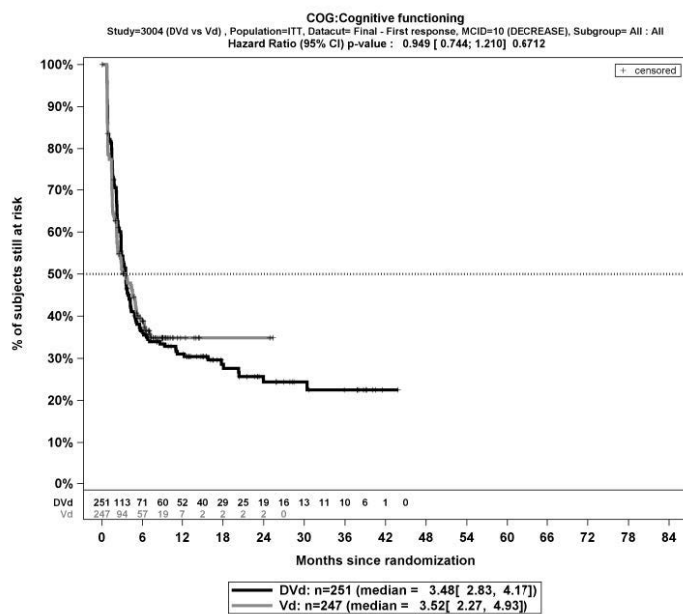


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

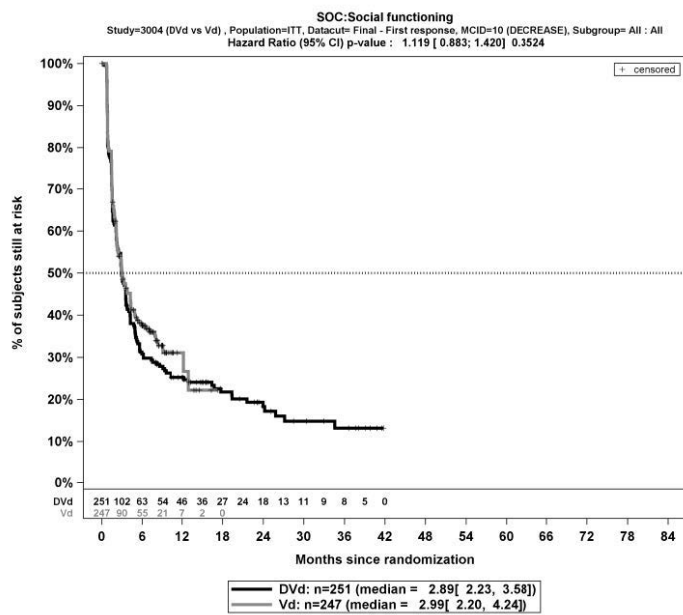


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie CASTOR)

D.1.4 Nebenwirkungen

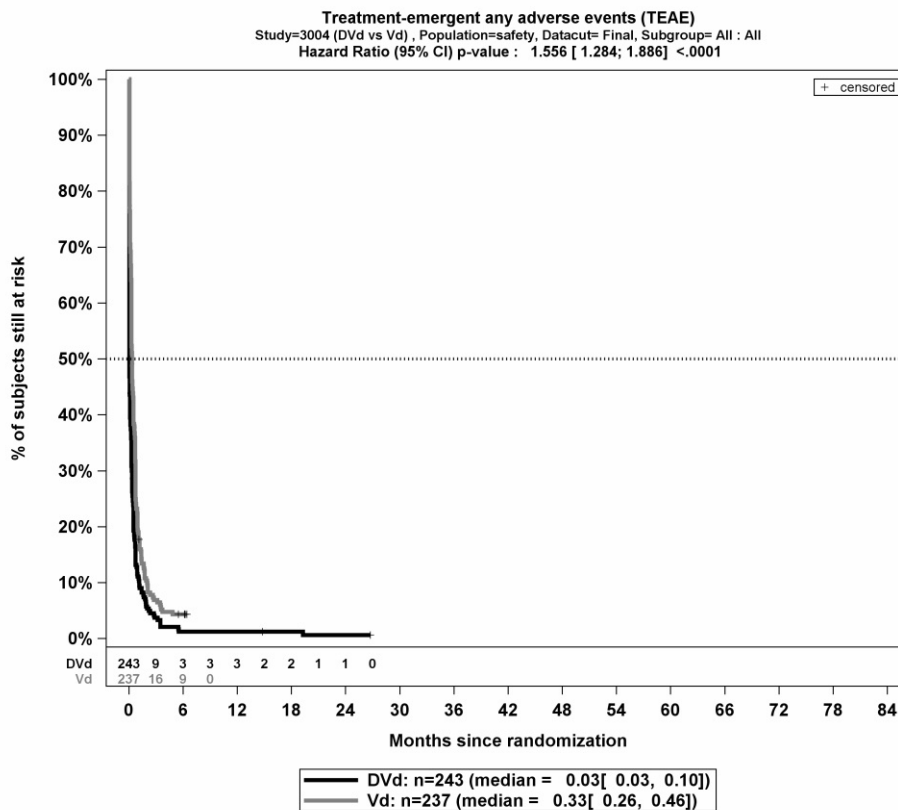


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) (Studie CASTOR)

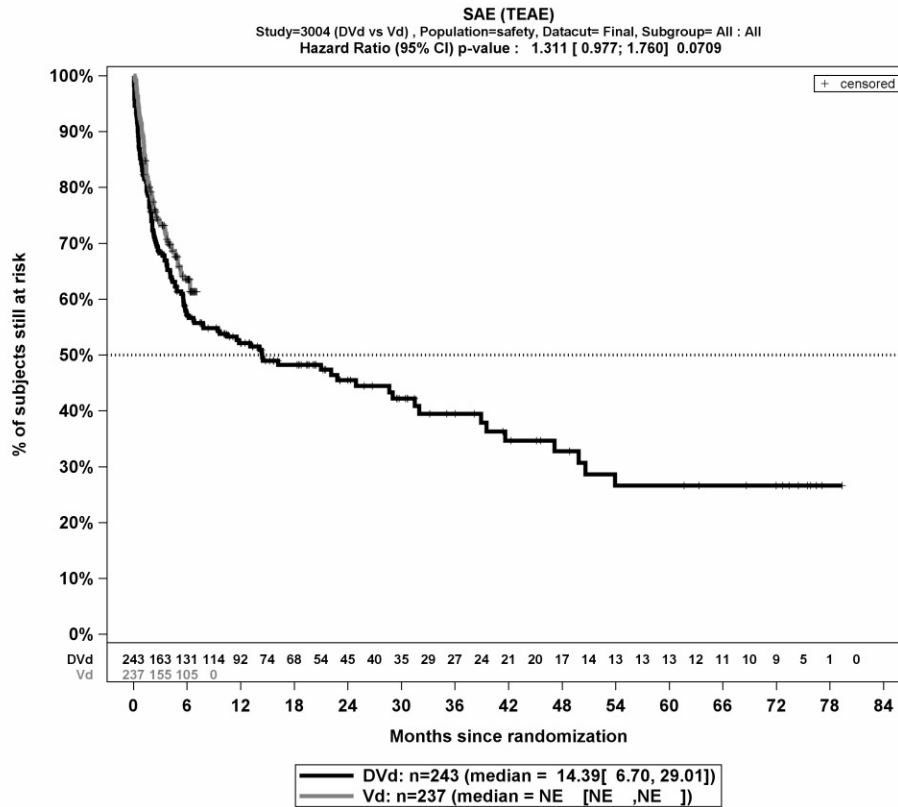


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie CASTOR)

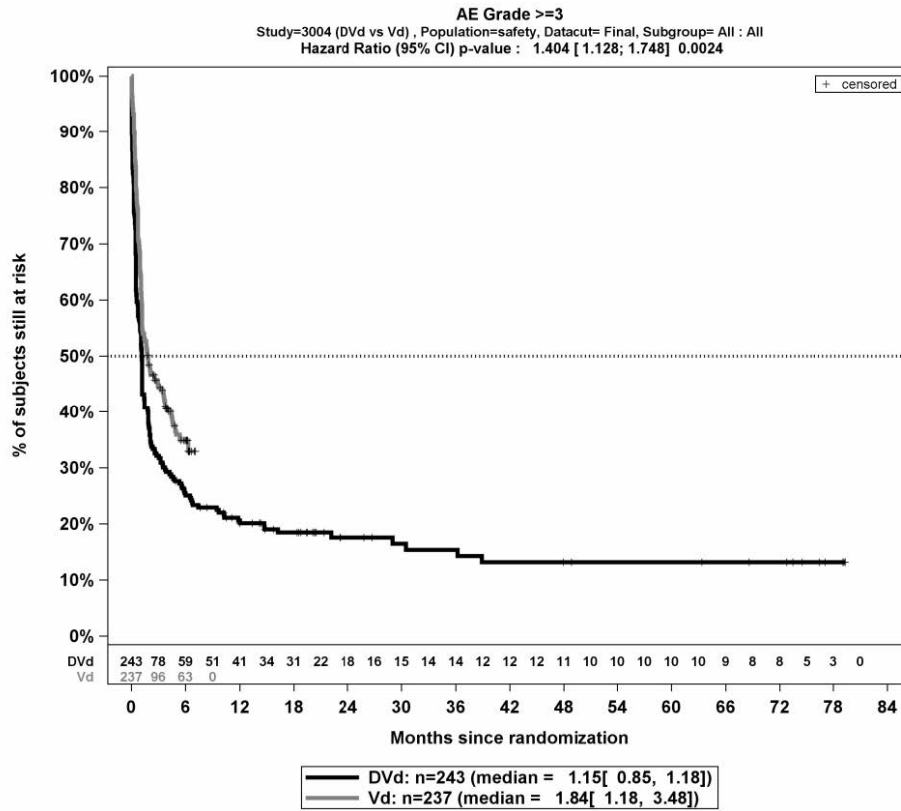


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie CASTOR)

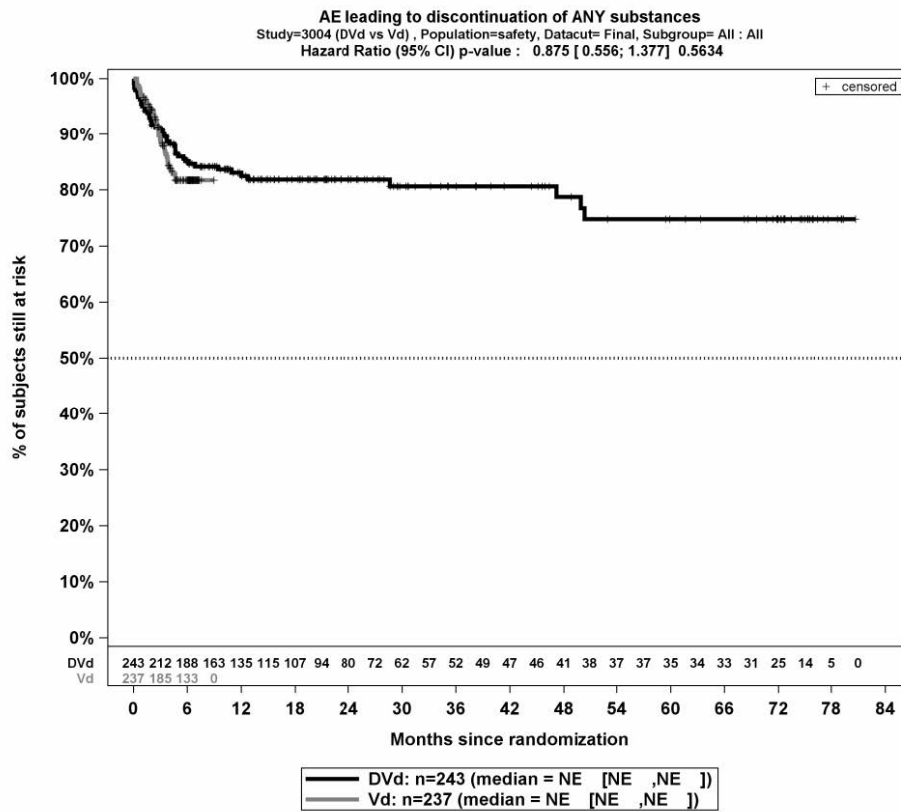


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) (Studie CASTOR)

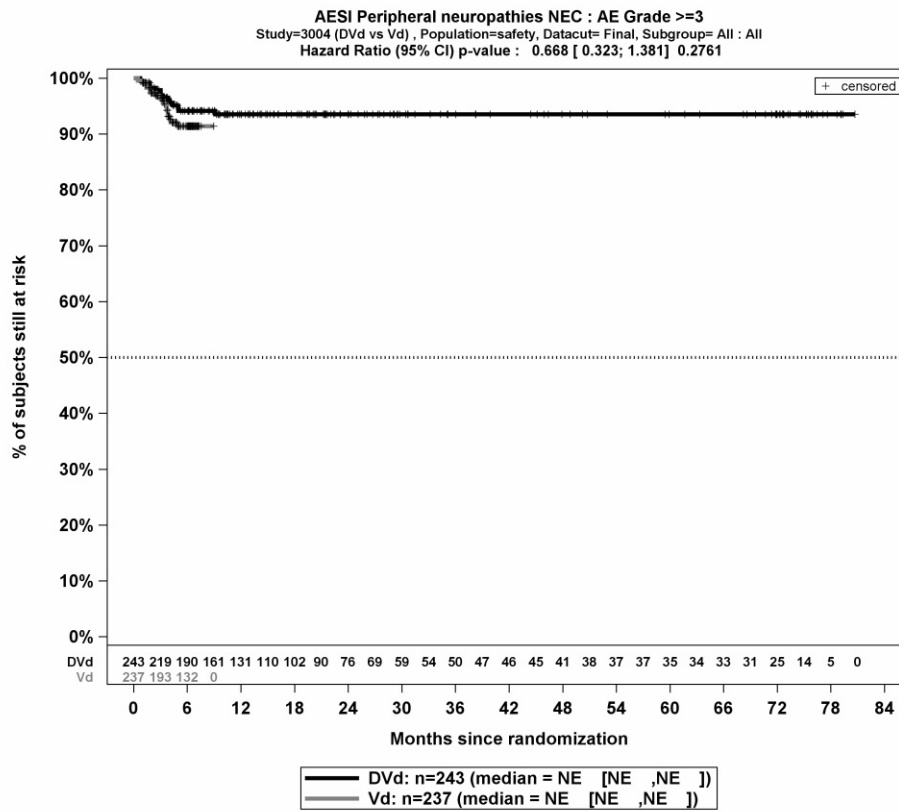


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs) (Studie CASTOR)

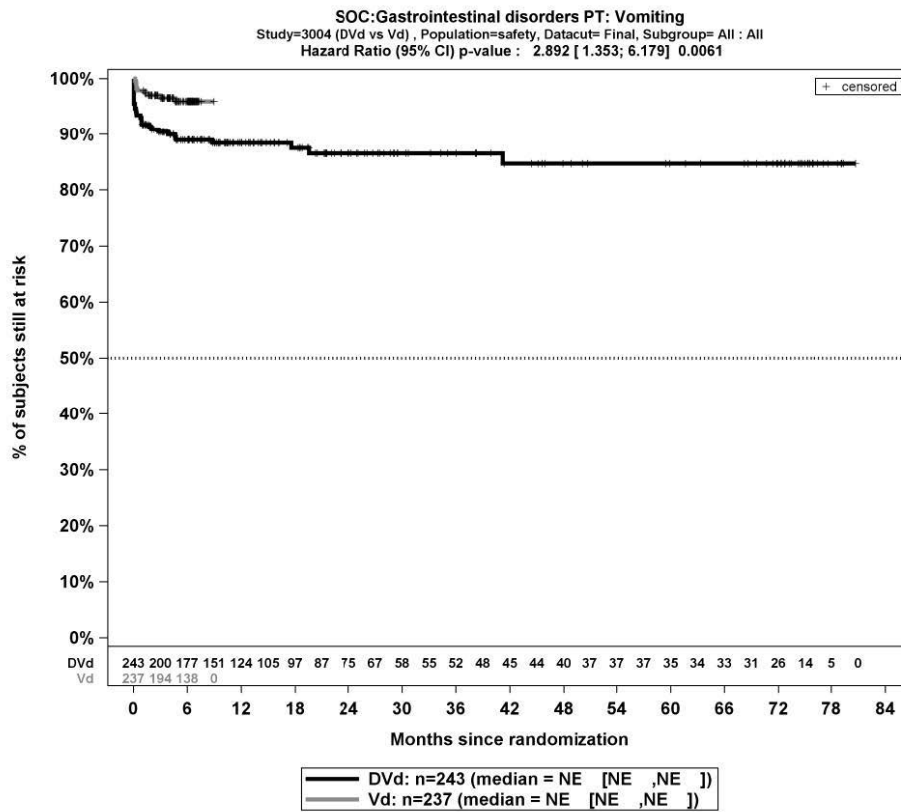


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (PT, UEs) (Studie CASTOR)

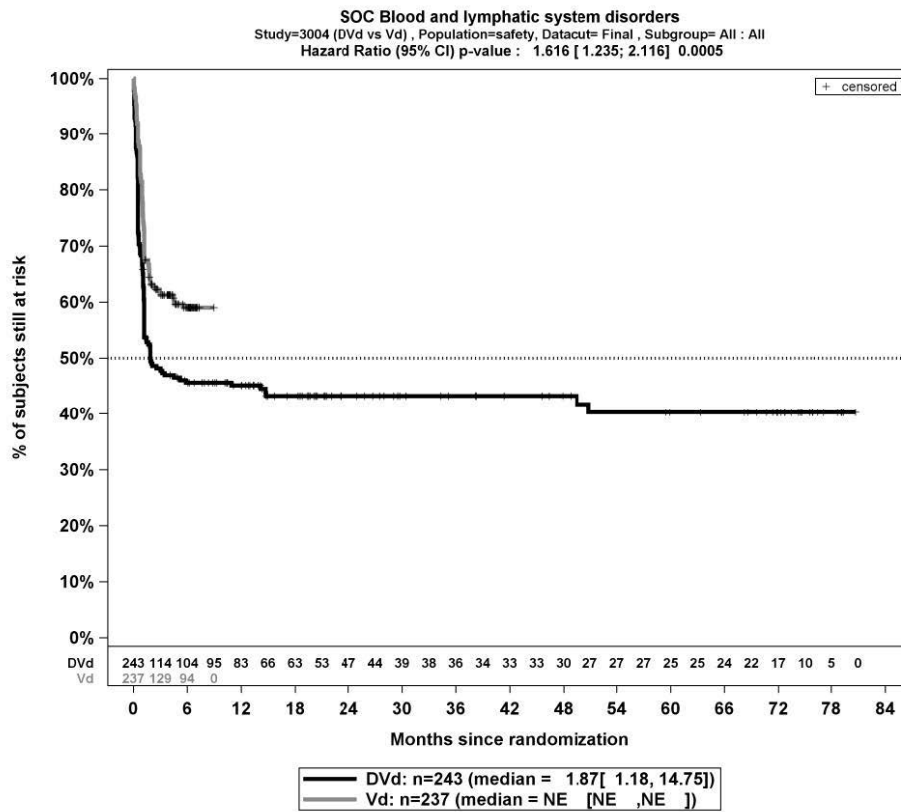


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) (Studie CASTOR)

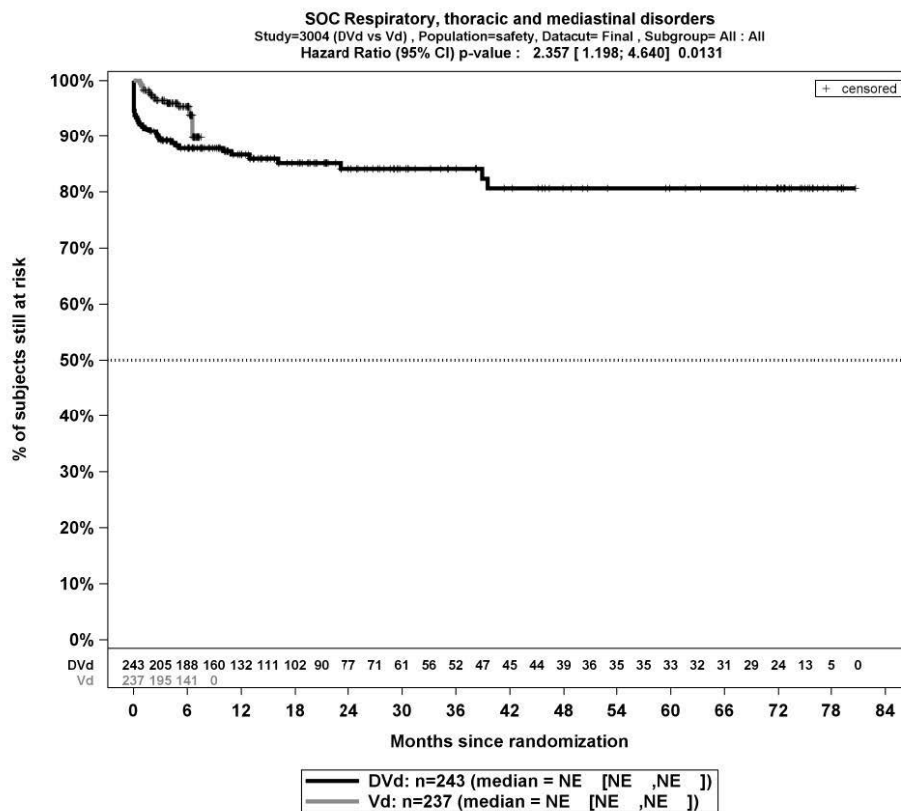


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) (Studie CASTOR)

Zum Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs) liegen aus der Studie CASTOR keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

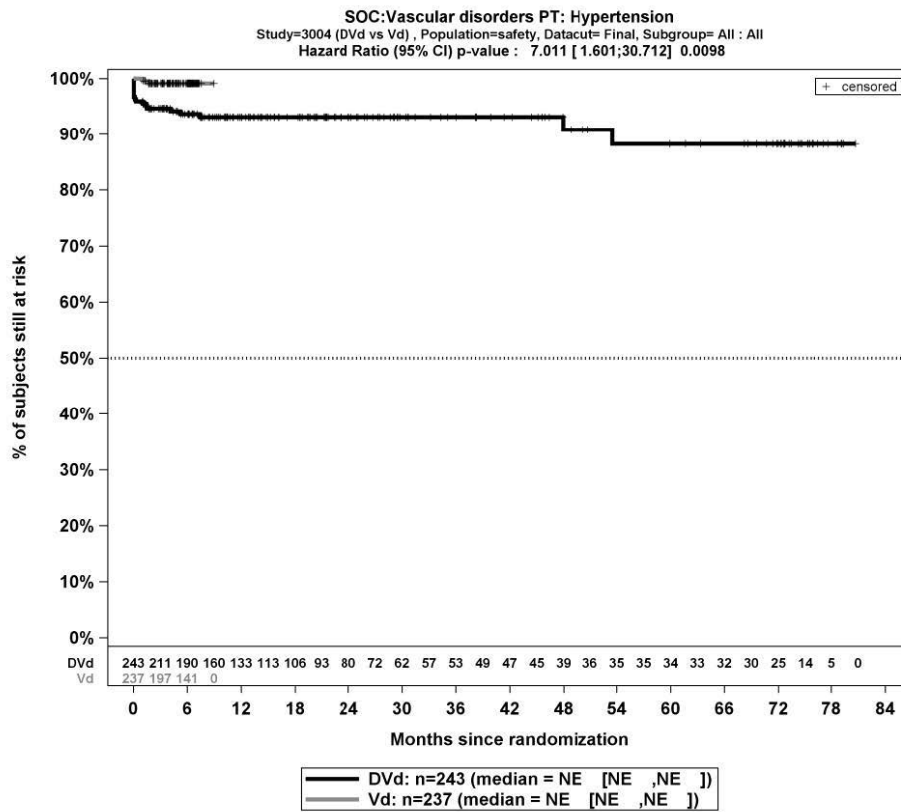


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs) (Studie CASTOR)

D.1.5 Subgruppenergebnisse

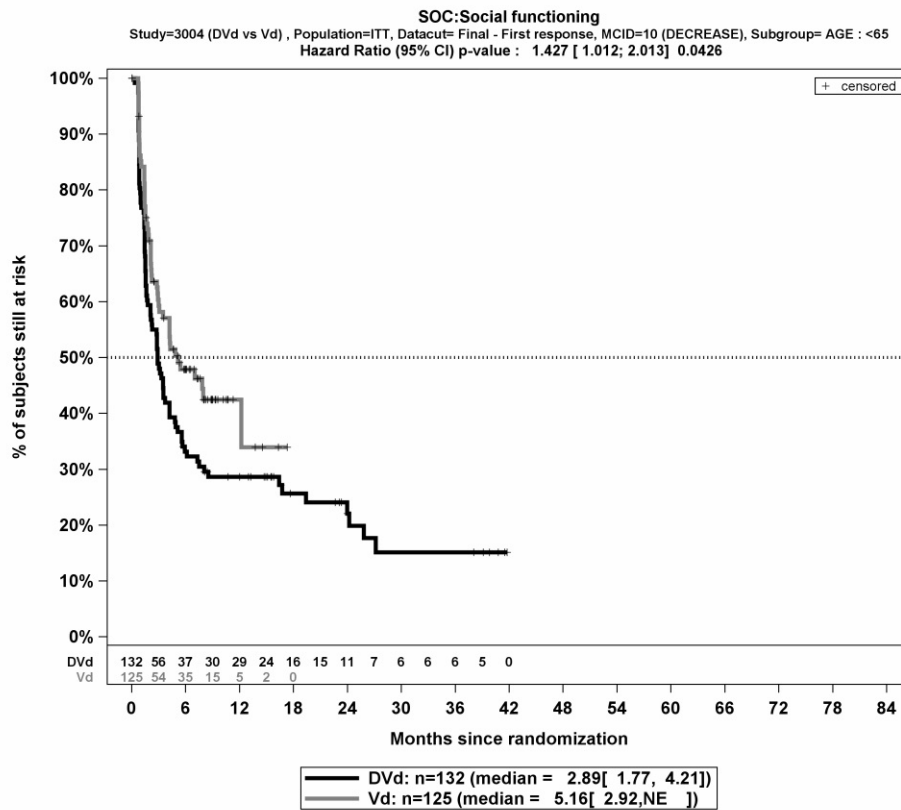


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe Alter < 65 Jahre (Studie CASTOR)

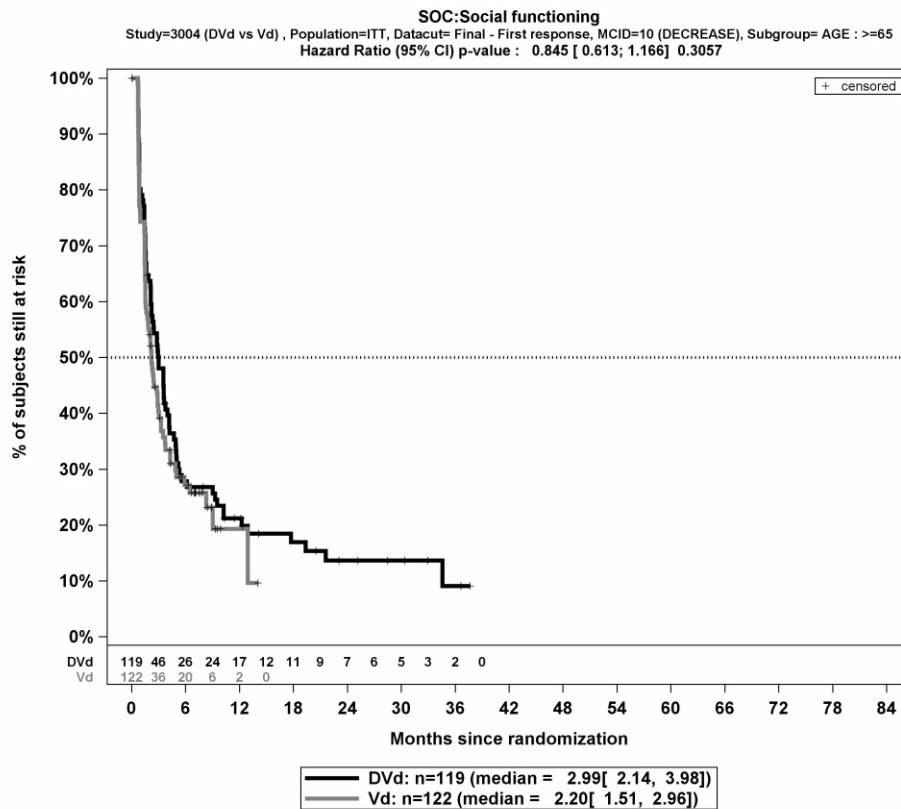


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre (Studie CASTOR)

D.1.6 Progressionsfreies Überleben (nicht für die Nutzenbewertung herangezogen)

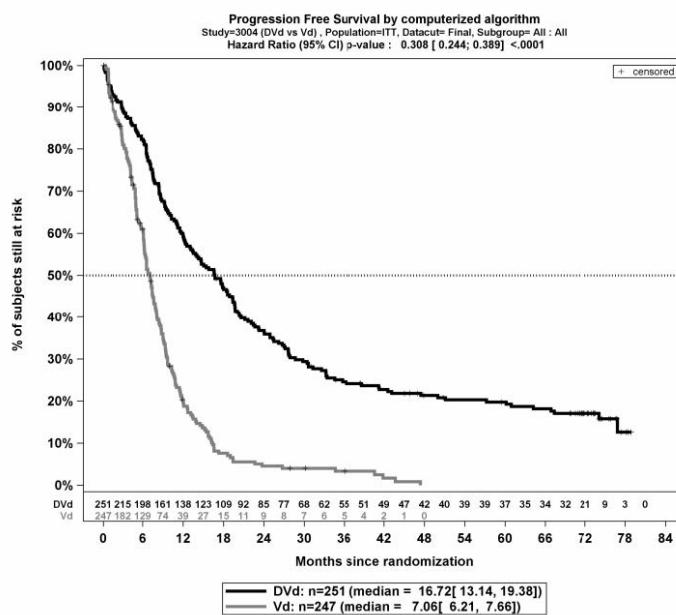


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS (Studie CASTOR)

D.2 POLLUX

D.2.1 Mortalität

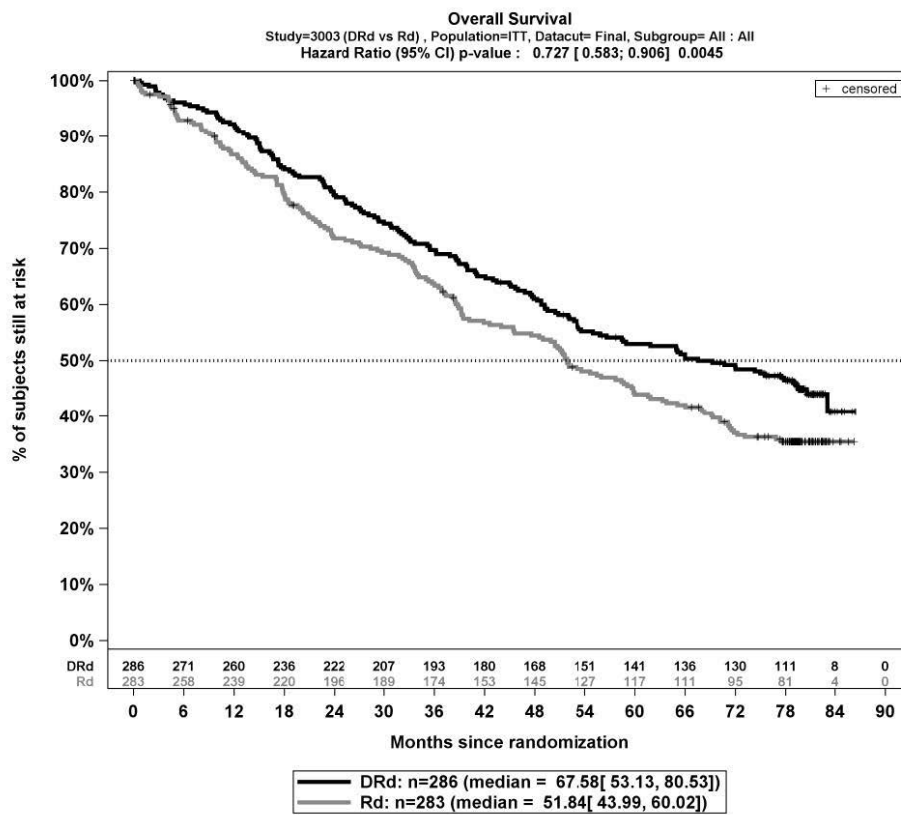


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie POLLUX)

D.2.2 Morbidität

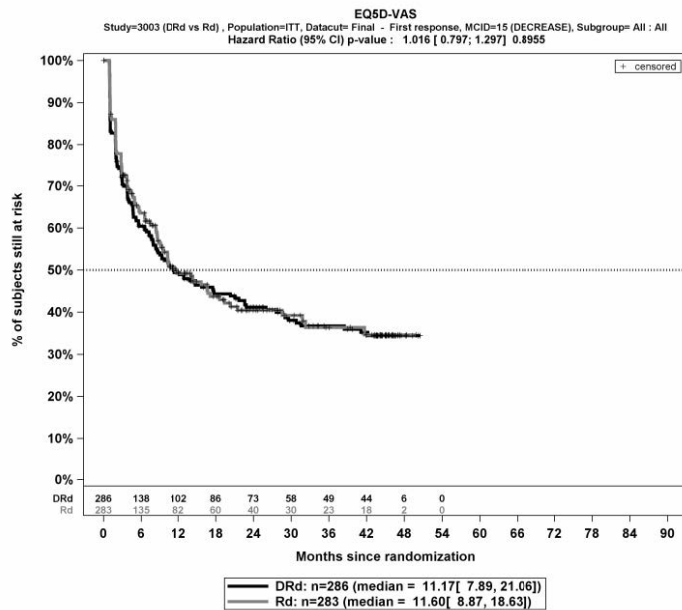


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) (Studie POLLUX)

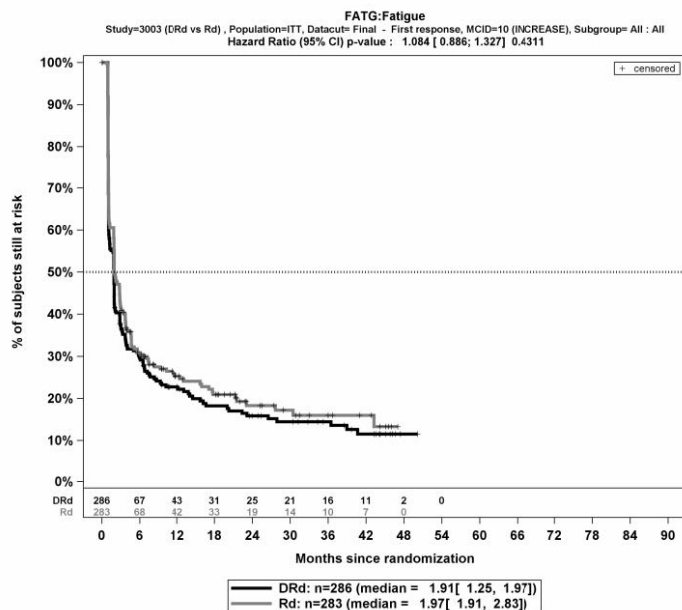


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

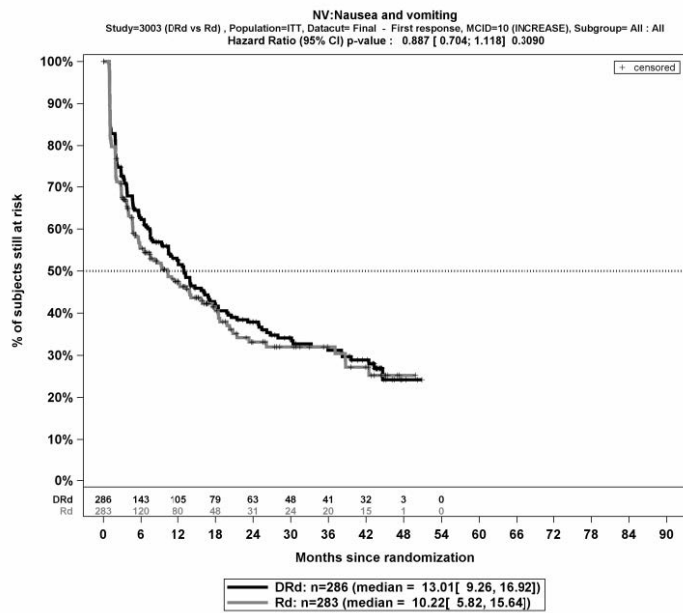


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

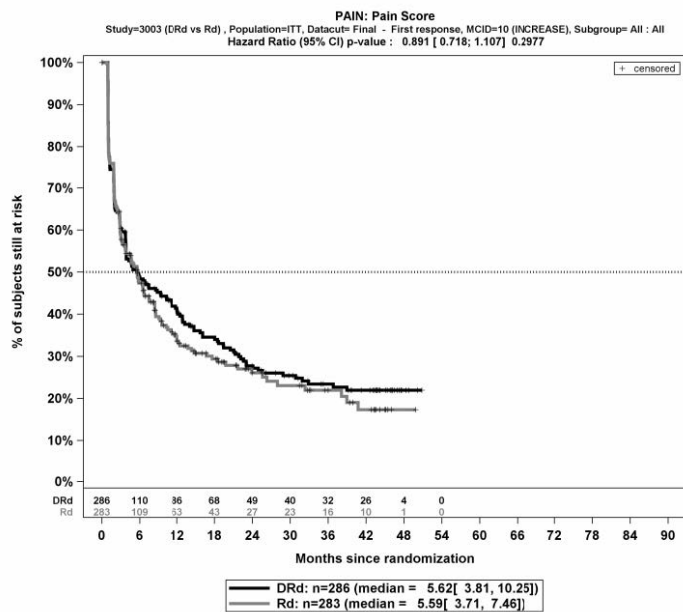


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

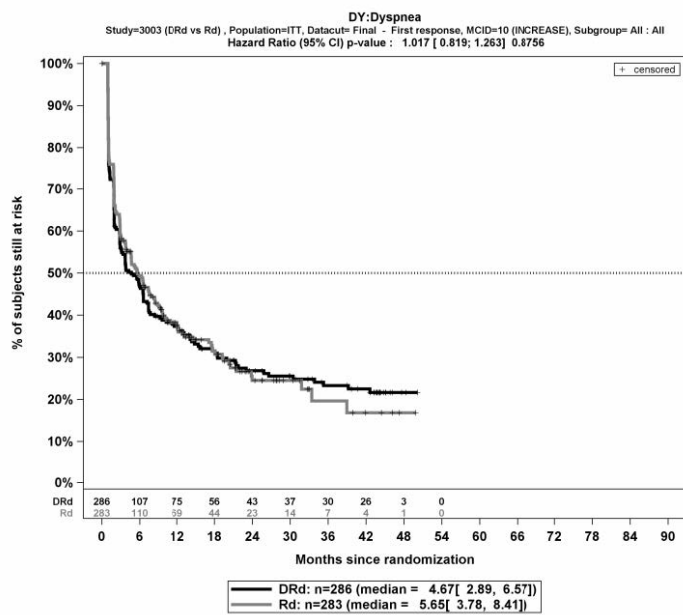


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

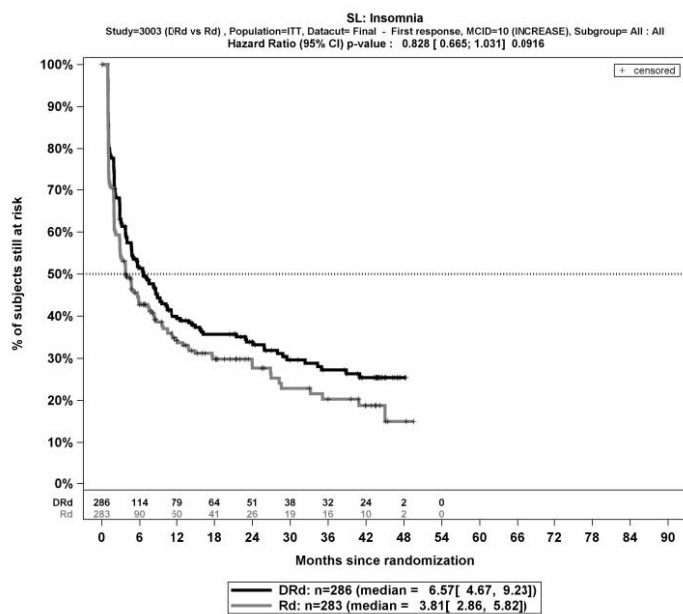


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

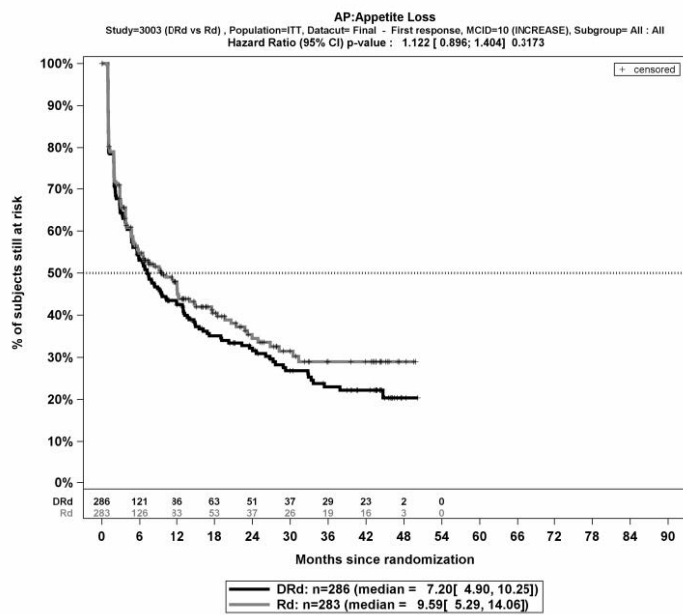


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

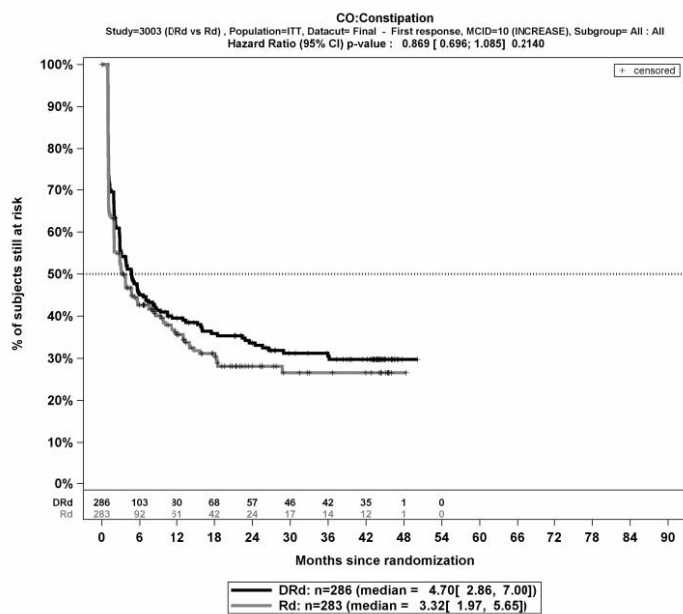


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

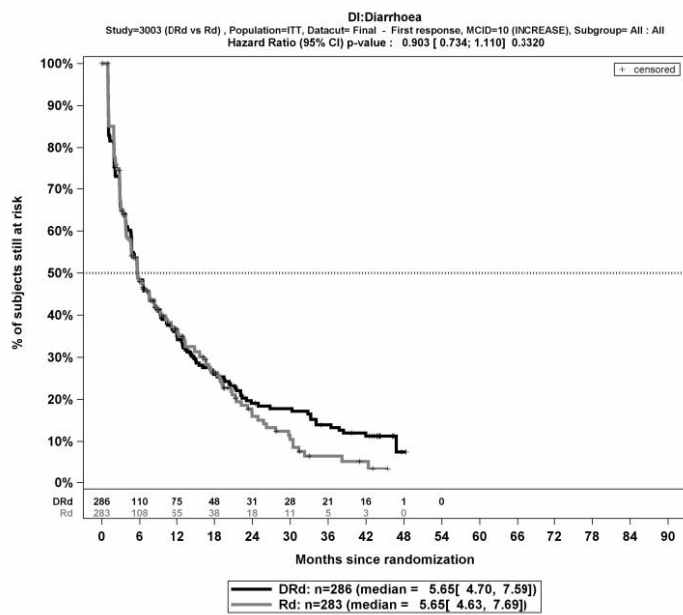


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

D.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

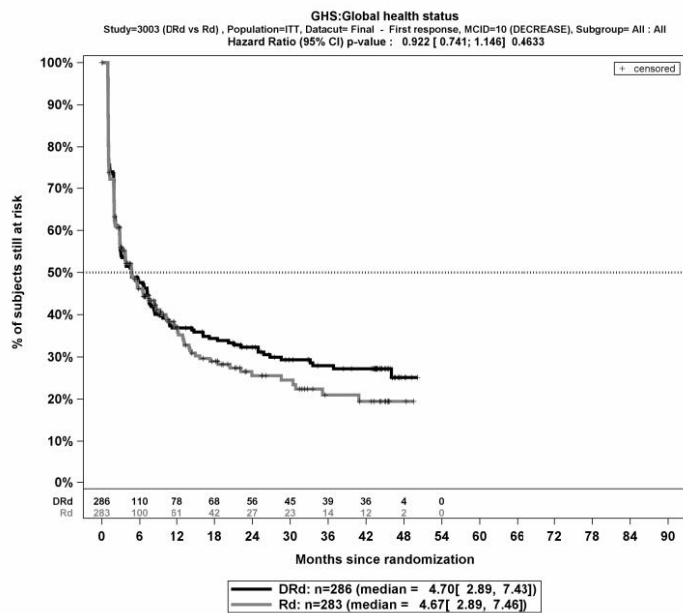


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

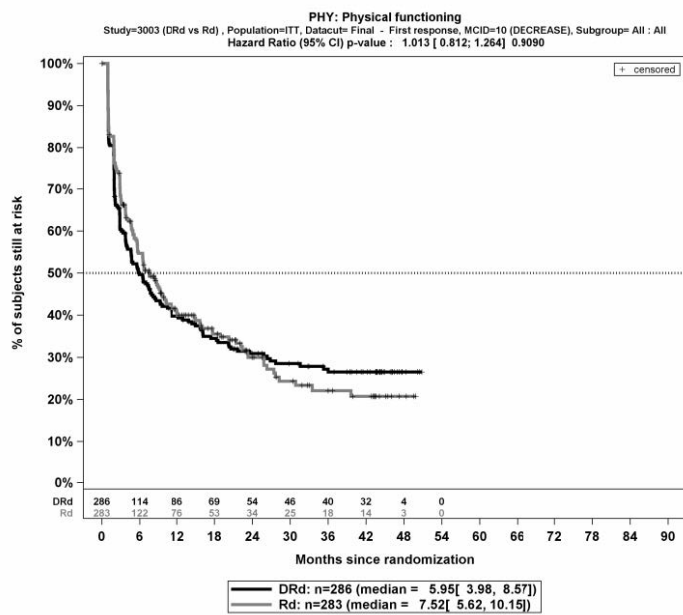


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

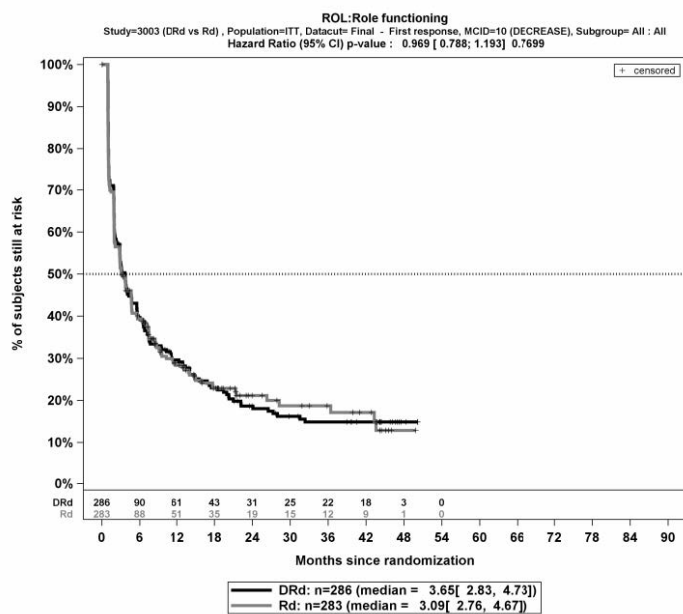


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

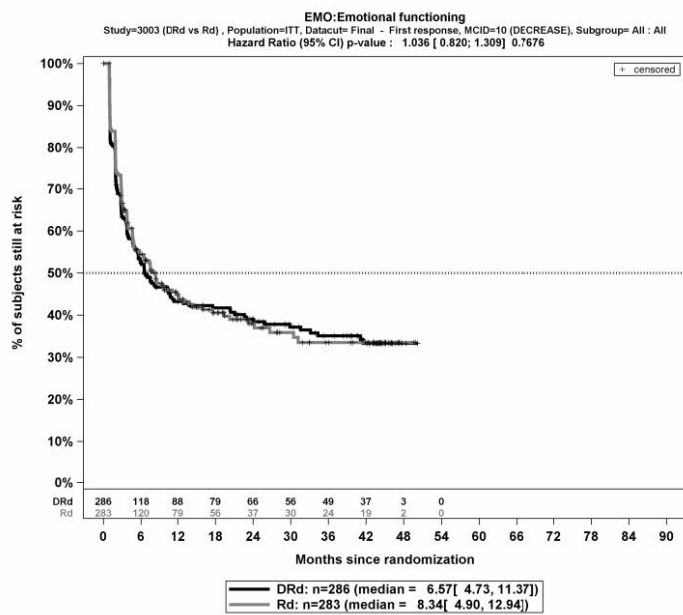


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

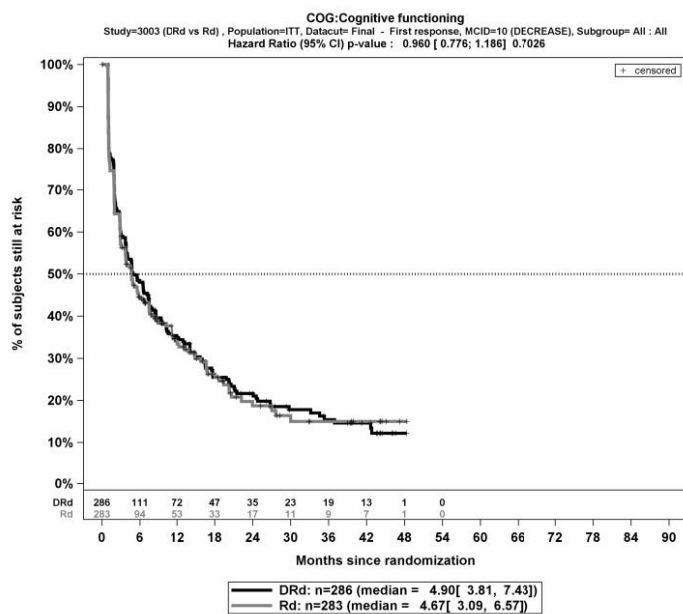


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

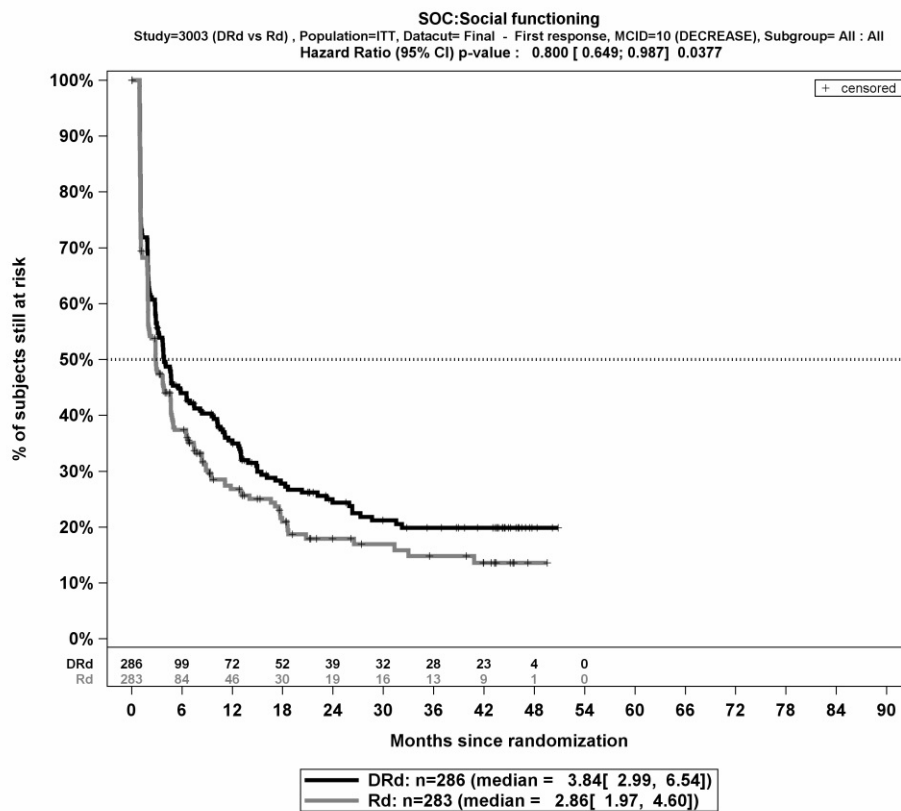


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie POLLUX)

D.2.4 Nebenwirkungen

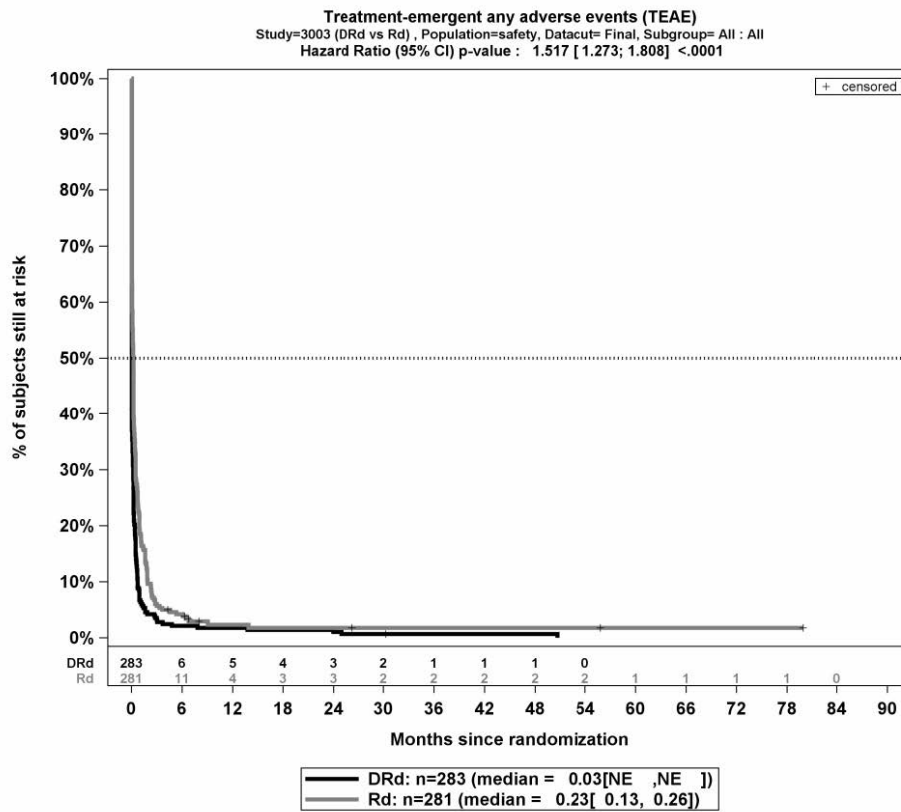


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) (Studie POLLUX)

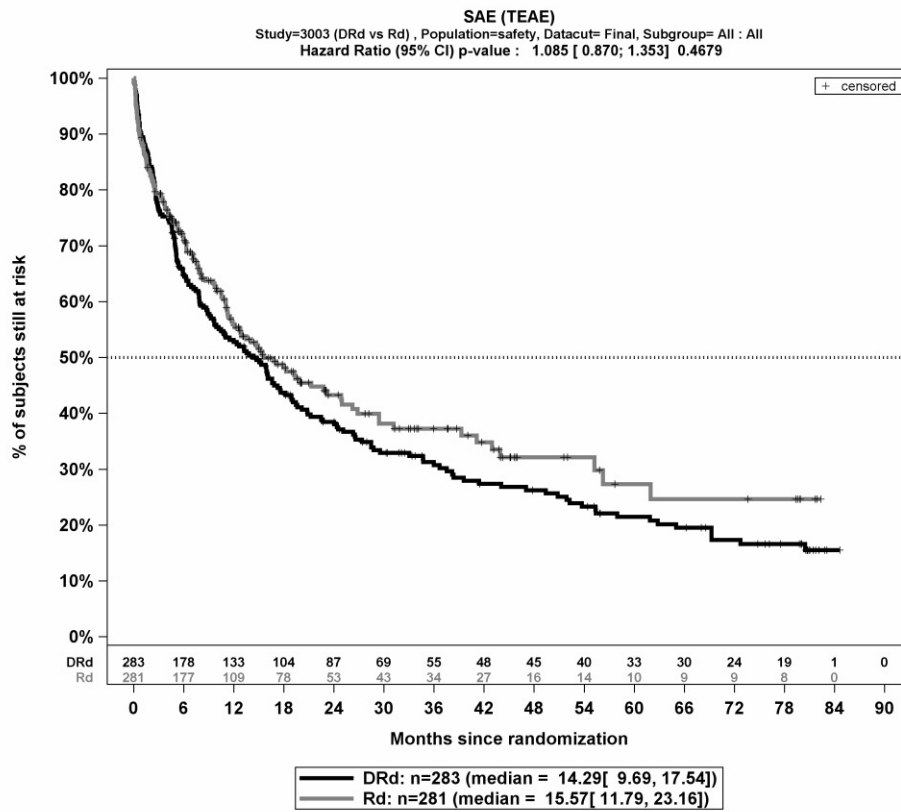


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie POLLUX)

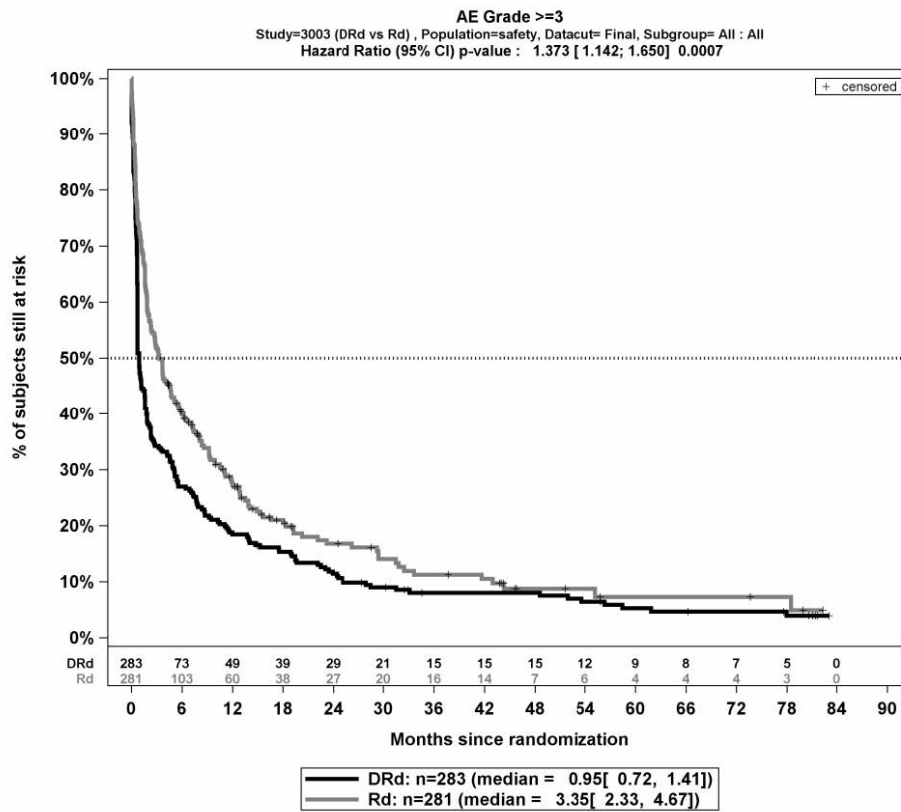


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie POLLUX)

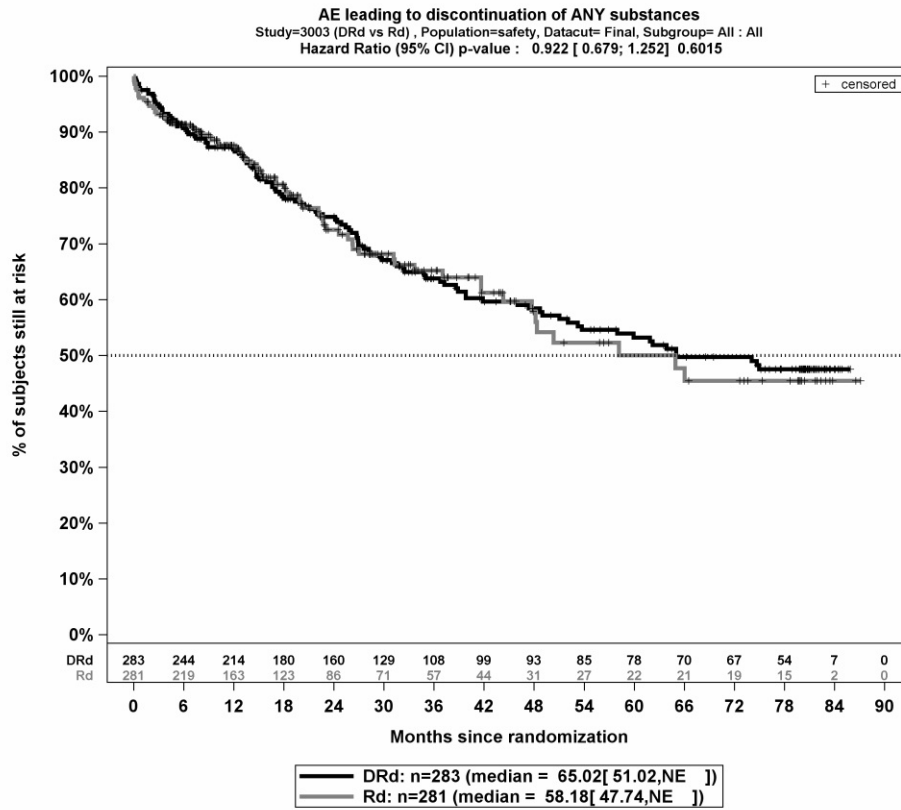


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) (Studie POLLUX)

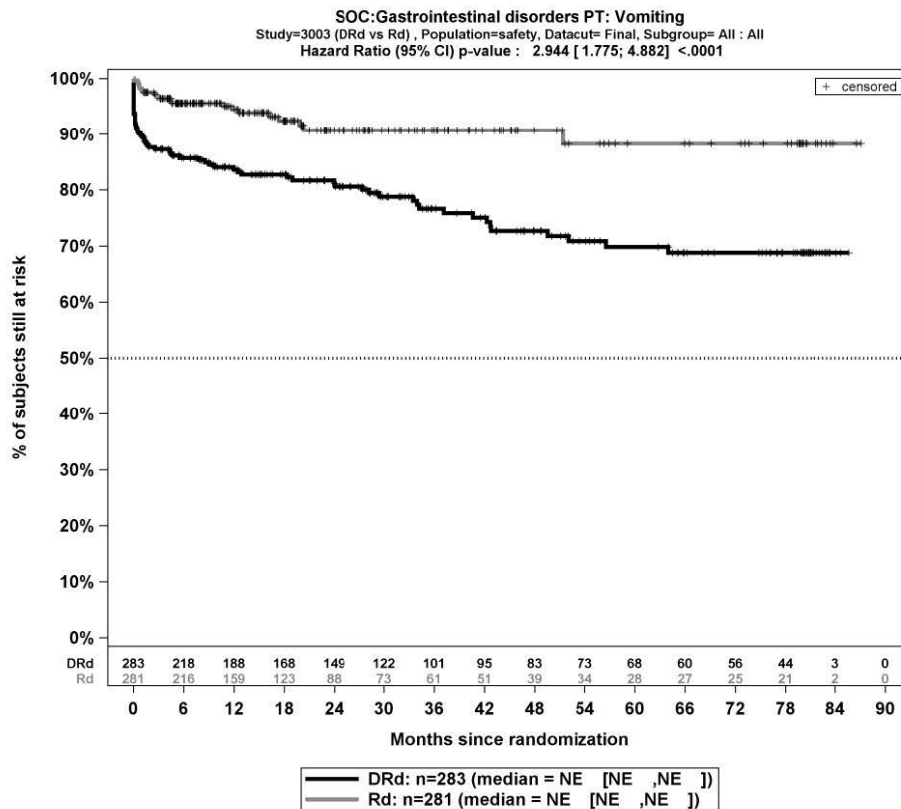


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (PT, UEs) (Studie POLLUX)

Zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) liegen aus der Studie POLLUX keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

Zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) liegen aus der Studie POLLUX keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

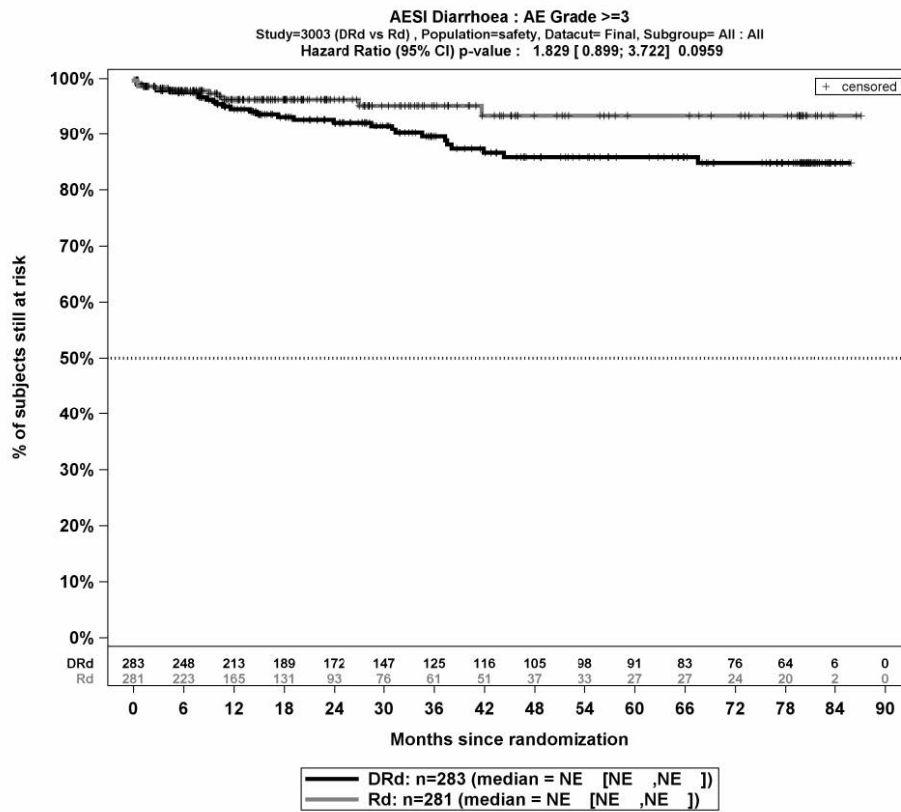


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs) (Studie POLLUX)

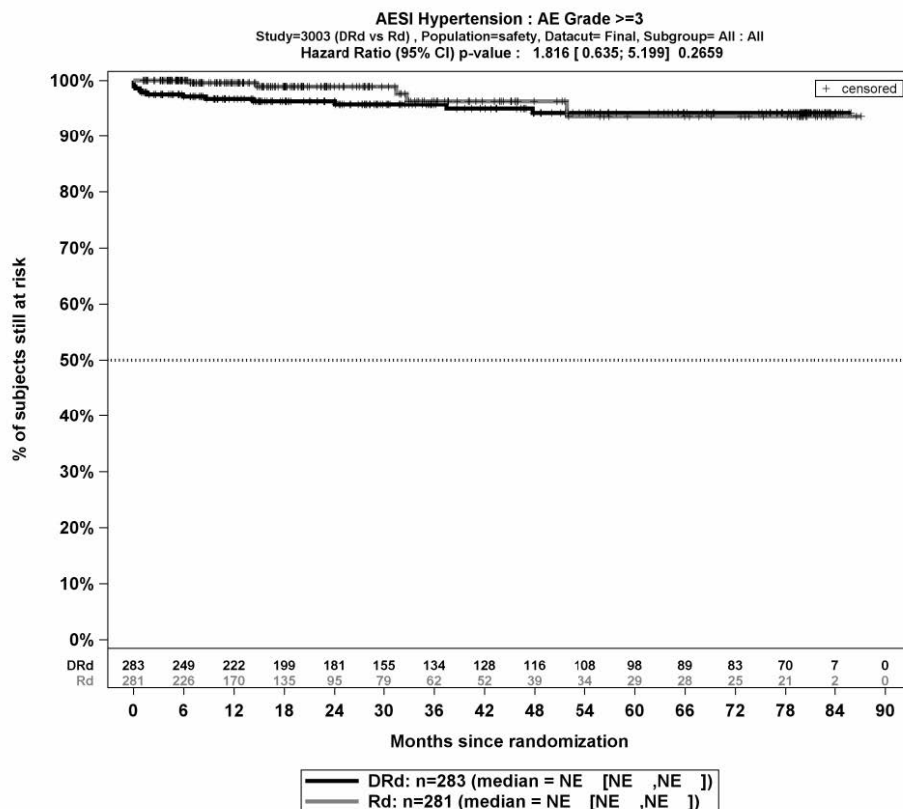


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs) (Studie POLLUX)

D.2.5 Progressionsfreies Überleben (nicht für die Nutzenbewertung herangezogen)

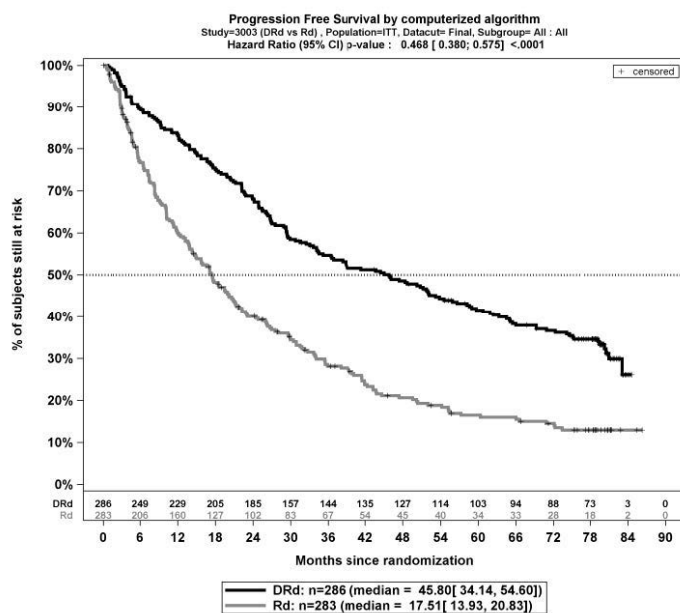


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS (Studie POLLUX)

Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

E.1 CASTOR

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 243	Bortezomib + Dexamethason N = 237
CASTOR		
Gesamtrate UEs	241 (99,2)	226 (95,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	193 (79,4)	129 (54,4)
Infektion der oberen Atemwege	90 (37,0)	43 (18,1)
Pneumonie	40 (16,5)	32 (13,5)
Bronchitis	38 (15,6)	15 (6,3)
Nasopharyngitis	34 (14,0)	9 (3,8)
Konjunktivitis	26 (10,7)	8 (3,4)
Harnwegsinfektion	22 (9,1)	6 (2,5)
Herpes Zoster	19 (7,8)	7 (3,0)
Grippe	18 (7,4)	8 (3,4)
Sinusitis	12 (4,9)	3 (1,3)
Rhinitis	10 (4,1)	2 (0,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	170 (70,0)	137 (57,8)
Thrombozytopenie	145 (59,7)	105 (44,3)
Anämie	73 (30,0)	75 (31,6)
Neutropenie	48 (19,8)	23 (9,7)
Lymphopenie	33 (13,6)	9 (3,8)
Leukopenie	23 (9,5)	12 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems	164 (67,5)	131 (55,3)
Periphere sensorische Neuropathie	122 (50,2)	90 (38,0)
Neuralgie	34 (14,0)	26 (11,0)
Schwindelgefühl	31 (12,8)	25 (10,5)
Kopfschmerz	30 (12,3)	14 (5,9)
Parästhesie	13 (5,3)	14 (5,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	159 (65,4)	111 (46,8)
Diarrhoe	88 (36,2)	53 (22,4)
Obstipation	56 (23,0)	38 (16,0)
Übelkeit	37 (15,2)	27 (11,4)
Erbrechen	30 (12,3)	9 (3,8)
Schmerzen Oberbauch	20 (8,2)	7 (3,0)
Abdominalschmerz	14 (5,8)	11 (4,6)
Dyspepsie	9 (3,7)	13 (5,5)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 243	Bortezomib + Dexamethason N = 237
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	145 (59,7)	126 (53,2)
Ermüdung	57 (23,5)	58 (24,5)
Ödem peripher	48 (19,8)	20 (8,4)
Fieber	46 (18,9)	28 (11,8)
Asthenie	27 (11,1)	37 (15,6)
Ödem	13 (5,3)	9 (3,8)
Schüttelfrost	12 (4,9)	3 (1,3)
Grippeähnliche Erkrankung	11 (4,5)	7 (3,0)
Schmerz	10 (4,1)	5 (2,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	144 (59,3)	78 (32,9)
Husten	71 (29,2)	30 (12,7)
Dyspnoe	47 (19,3)	21 (8,9)
Bronchospasmus	23 (9,5)	1 (0,4)
Epistaxis	14 (5,8)	12 (5,1)
Nasenverstopfung	14 (5,8)	3 (1,3)
Husten mit Auswurf	13 (5,3)	3 (1,3)
Rachenreizung	13 (5,3)	1 (0,4)
Belastungsdyspnoe	11 (4,5)	6 (2,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	138 (56,8)	88 (37,1)
Rückenschmerzen	54 (22,2)	24 (10,1)
Arthralgie	49 (20,2)	14 (5,9)
Schmerz in einer Extremität	33 (13,6)	17 (7,2)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	26 (10,7)	4 (1,7)
Muskelspasmen	25 (10,3)	5 (2,1)
Knochenschmerzen	24 (9,9)	14 (5,9)
Myalgie	15 (6,2)	4 (1,7)
Nackenschmerzen	10 (4,1)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	113 (46,5)	66 (27,8)
Appetit vermindert	28 (11,5)	12 (5,1)
Hypokaliämie	26 (10,7)	11 (4,6)
Hyperglykämie	24 (9,9)	18 (7,6)
Hypokalzämie	17 (7,0)	11 (4,6)
Hypophosphatämie	17 (7,0)	7 (3,0)
Hyperkalzämie	10 (4,1)	6 (2,5)
Hyperurikämie	10 (4,1)	6 (2,5)
Hyponatriämie	10 (4,1)	6 (2,5)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 243	Bortezomib + Dexamethason N = 237
Psychiatrische Erkrankungen	77 (31,7)	54 (22,8)
Schlaflosigkeit	44 (18,1)	36 (15,2)
Depression	12 (4,9)	5 (2,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	67 (27,6)	32 (13,5)
Ausschlag	16 (6,6)	7 (3,0)
Pruritus	12 (4,9)	4 (1,7)
Gefäßerkrankungen	66 (27,2)	33 (13,9)
Hypertonie	30 (12,3)	8 (3,4)
Hypotonie	13 (5,3)	10 (4,2)
Untersuchungen	61 (25,1)	23 (9,7)
Alaninaminotransferase erhöht	20 (8,2)	10 (4,2)
Gewicht erniedrigt	19 (7,8)	3 (1,3)
Aspartataminotransferase erhöht	15 (6,2)	5 (2,1)
Augenerkrankungen	59 (24,3)	27 (11,4)
Katarakt	12 (4,9)	0 (0)
Tränensekretion verstärkt	12 (4,9)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	47 (19,3)	21 (8,9)
Herzerkrankungen	44 (18,1)	15 (6,3)
Vorhofflimmern	12 (4,9)	4 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	35 (14,4)	28 (11,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	27 (11,1)	4 (1,7)
Vertigo	10 (4,1)	2 (0,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	25 (10,3)	7 (3,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	24 (9,9)	1 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	16 (6,6)	5 (2,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (4,9)	5 (2,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 243	Bortezomib + Dexamethason N = 237
CASTOR		
Gesamtrate SUEs	134 (55,1)	81 (34,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	64 (26,3)	44 (18,6)
Pneumonie	26 (10,7)	24 (10,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (8,2)	7 (3,0)
Herzerkrankungen	19 (7,8)	5 (2,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (6,6)	2 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (6,6)	8 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (6,2)	5 (2,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (5,8)	5 (2,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (5,8)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (5,3)	12 (5,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (5,3)	8 (3,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 243	Bortezomib + Dexamethason N = 237
CASTOR		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	201 (82,7)	151 (63,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	137 (56,4)	95 (40,1)
Thrombozytopenie	112 (46,1)	78 (32,9)
Anämie	39 (16,0)	38 (16,0)
Neutropenie	33 (13,6)	11 (4,6)
Lymphopenie	25 (10,3)	6 (2,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72 (29,6)	46 (19,4)
Pneumonie	26 (10,7)	24 (10,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	38 (15,6)	24 (10,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (14,8)	12 (5,1)
Dyspnoe	10 (4,1)	2 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	32 (13,2)	26 (11,0)
Periphere sensorische Neuropathie	11 (4,5)	16 (6,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (9,9)	9 (3,8)
Diarrhoe	10 (4,1)	3 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (9,9)	25 (10,5)
Ermüdung	13 (5,3)	8 (3,4)
Gefäßerkrankungen	24 (9,9)	11 (4,6)
Hypertonie	18 (7,4)	2 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (9,1)	13 (5,5)
Herzkrankungen	18 (7,4)	8 (3,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (5,8)	5 (2,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (5,8)	1 (0,4)
Untersuchungen	12 (4,9)	4 (1,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 243	Bortezomib + Dexamethason N = 237
CASTOR		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)	45 (18,5)	39 (16,5)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (5,8)	19 (8,0)
Periphere sensorische Neuropathie	5 (2,1)	11 (4,6)
Periphere motorische Neuropathie	3 (1,2)	0 (0)
Präsynkope	2 (0,8)	0 (0)
Ischämischer Schlaganfall	2 (0,8)	0 (0)
Neuralgie	2 (0,8)	5 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (4,1)	6 (2,5)
Pneumonie	6 (2,5)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (2,5)	3 (1,3)
Bronchospasmus	2 (0,8)	0 (0)
Herzerkrankungen	5 (2,1)	2 (0,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,2)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,2)	2 (0,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,8)	1 (0,4)
Thrombozytopenie	2 (0,8)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,8)	3 (1,3)
Muskuläre Schwäche	0 (0)	2 (0,8)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	3 (1,3)
Orthostasesyndrom	0 (0)	2 (0,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

E.2 POLLUX

Tabelle 28: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
POLLUX		
Gesamtrate UEs	282 (99,6)	274 (97,5 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	258 (91,2)	223 (79,4)
Infektion der oberen Atemwege	125 (44,2)	79 (28,1)
Nasopharyngitis	100 (35,3)	62 (22,1)
Pneumonie	80 (28,3)	49 (17,4)
Bronchitis	63 (22,3)	50 (17,8)
Grippe	46 (16,3)	24 (8,5)
Atemwegsinfektion	40 (14,1)	29 (10,3)
Harnwegsinfektion	33 (11,7)	27 (9,6)
Infektion der unteren Atemwege	29 (10,2)	13 (4,6)
Sinusitis	27 (9,5)	13 (4,6)
Gastroenteritis	27 (9,5)	10 (3,6)
Rhinitis	23 (8,1)	5 (1,8)
Konjunktivitis	19 (6,7)	6 (2,1)
Herpes Zoster	13 (4,6)	7 (2,5)
Orale Candidose	11 (3,9)	4 (1,4)
Virusinfektion	11 (3,9)	8 (2,8)
Zellulitis	11 (3,9)	8 (2,8)
Zystitis	11 (3,9)	9 (3,2)
Pharyngitis	10 (3,5)	8 (2,8)
Zahninfektion	10 (3,5)	6 (2,1)
Sepsis	7 (2,5)	10 (3,6)
Zahnabszess	4 (1,4)	10 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	236 (83,4)	189 (67,3)
Diarrhoe	170 (60,1)	108 (38,4)
Obstipation	95 (33,6)	77 (27,4)
Übelkeit	87 (30,7)	53 (18,9)
Erbrechen	66 (23,3)	20 (7,1)
Abdominalschmerz	32 (11,3)	17 (6,0)
Schmerzen Oberbauch	29 (10,2)	13 (4,6)
Dyspepsie	29 (10,2)	9 (3,2)
Stomatitis	19 (6,7)	6 (2,1)
Zahnschmerzen	17 (6,0)	10 (3,6)

Tabelle 28: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
Hämorrhoiden	14 (4,9)	4 (1,4)
Abdominale Beschwerden	12 (4,2)	5 (1,8)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	11 (3,9)	7 (2,5)
Mundtrockenheit	11 (3,9)	6 (2,1)
Mundulzeration	10 (3,5)	4 (1,4)
Bauch aufgetrieben	10 (3,5)	6 (2,1)
Dysphagie	10 (3,5)	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	224 (79,2)	203 (72,2)
Neutropenie	185 (65,4)	136 (48,4)
Anämie	121 (42,8)	117 (41,6)
Thrombozytopenie	93 (32,9)	90 (32,0)
Leukopenie	29 (10,2)	23 (8,2)
Lymphopenie	20 (7,1)	17 (6,0)
Febrile Neutropenie	18 (6,4)	8 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	224 (79,2)	176 (62,6)
Ermüdung	119 (42,0)	87 (31,0)
Fieber	77 (27,2)	41 (14,6)
Ödem peripher	72 (25,4)	50 (17,8)
Asthenie	59 (20,8)	47 (16,7)
Grippeähnliche Erkrankung	27 (9,5)	20 (7,1)
Schüttelfrost	22 (7,8)	9 (3,2)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	19 (6,7)	8 (2,8)
Periphere Schwellung	15 (5,3)	10 (3,6)
Unwohlsein	12 (4,2)	4 (1,4)
Brustkorbbeschwerden	11 (3,9)	2 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	200 (70,7)	186 (66,2)
Muskelspasmen	87 (30,7)	61 (21,7)
Rückenschmerzen	77 (27,2)	59 (21,0)
Arthralgie	75 (26,5)	56 (19,9)
Schmerz in einer Extremität	48 (17,0)	42 (14,9)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	32 (11,3)	24 (8,5)
Knochenschmerzen	30 (10,6)	16 (5,7)
Muskuläre Schwäche	29 (10,2)	27 (9,6)
Myalgie	22 (7,8)	17 (6,0)
Nackenschmerzen	22 (7,8)	13 (4,6)

Tabelle 28: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
Osteoarthritis	14 (4,9)	10 (3,6)
Kieferschmerzen	14 (4,9)	8 (2,8)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	11 (3,9)	6 (2,1)
Wirbelsäulenschmerz	10 (3,5)	9 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	194 (68,6)	132 (47,0)
Husten	107 (37,8)	43 (15,3)
Dyspnoe	67 (23,7)	39 (13,9)
Husten mit Auswurf	26 (9,2)	11 (3,9)
Nasenverstopfung	23 (8,1)	7 (2,5)
Schmerzen im Oropharynx	23 (8,1)	17 (6,0)
Allergische Rhinitis	21 (7,4)	4 (1,4)
Belastungsdyspnoe	21 (7,4)	11 (3,9)
Rhinorrhoe	18 (6,4)	8 (2,8)
Dysphonie	18 (6,4)	9 (3,2)
Bronchospasmus	15 (5,3)	1 (0,4)
Lungenembolie	13 (4,6)	13 (4,6)
Giemen	13 (4,6)	4 (1,4)
Epistaxis	12 (4,2)	15 (5,3)
Rachenreizung	10 (3,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	175 (61,8)	145 (51,6)
Kopfschmerz	57 (20,1)	23 (8,2)
Periphere sensorische Neuropathie	40 (14,1)	28 (10,0)
Schwindelgefühl	35 (12,4)	30 (10,7)
Tremor	28 (9,9)	26 (9,3)
Periphere Neuropathie	25 (8,8)	18 (6,4)
Hypästhesie	18 (6,4)	9 (3,2)
Parästhesie	17 (6,0)	12 (4,3)
Synkope	16 (5,7)	4 (1,4)
Dysgeusie	14 (4,9)	6 (2,1)
Geschmacksstörung	13 (4,6)	12 (4,3)
Präsynkope	12 (4,2)	0 (0)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	8 (2,8)	10 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	161 (56,9)	129 (45,9)
Hypokaliämie	58 (20,5)	35 (12,5)
Appetit vermindert	50 (17,7)	37 (13,2)
Hyperglykämie	34 (12,0)	22 (7,8)

Tabelle 28: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
Hypokalzämie	25 (8,8)	16 (5,7)
Hypophosphatämie	22 (7,8)	14 (5,0)
Hypomagnesiämie	18 (6,4)	17 (6,0)
Dehydration	15 (5,3)	6 (2,1)
Hyperkaliämie	13 (4,6)	3 (1,1)
Hyponatriämie	12 (4,2)	2 (0,7)
Gicht	5 (1,8)	10 (3,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	137 (48,4)	100 (35,6)
Ausschlag	51 (18,0)	36 (12,8)
Pruritus	34 (12,0)	31 (11,0)
Hyperhidrose	25 (8,8)	10 (3,6)
Trockene Haut	14 (4,9)	8 (2,8)
Erythem	14 (4,9)	11 (3,9)
Psychiatrische Erkrankungen	129 (45,6)	107 (38,1)
Schlaflosigkeit	80 (28,3)	65 (23,1)
Depression	30 (10,6)	10 (3,6)
Angst	25 (8,8)	13 (4,6)
Agitiertheit	10 (3,5)	11 (3,9)
Augenerkrankungen	115 (40,6)	70 (24,9)
Katarakt	61 (21,6)	35 (12,5)
Sehen verschwommen	28 (9,9)	17 (6,0)
Gefäßerkrankungen	114 (40,3)	69 (24,6)
Hypertonie	33 (11,7)	22 (7,8)
Hypotonie	26 (9,2)	9 (3,2)
Hämatom	15 (5,3)	6 (2,1)
Tiefe Beinvenenthrombose	13 (4,6)	14 (5,0)
Untersuchungen	97 (34,3)	67 (23,8)
Gewicht erniedrigt	31 (11,0)	13 (4,6)
Alaninaminotransferase erhöht	19 (6,7)	14 (5,0)
Kreatinin im Blut erhöht	16 (5,7)	17 (6,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12 (4,2)	9 (3,2)
Aspartataminotransferase erhöht	11 (3,9)	14 (5,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (3,9)	8 (2,8)

Tabelle 28: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	96 (33,9)	75 (26,7)
Sturz	26 (9,2)	13 (4,6)
Kontusion	25 (8,8)	12 (4,3)
Hauteinriss	12 (4,2)	5 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	83 (29,3)	65 (23,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	33 (11,7)	15 (5,3)
Akute Nierenschädigung	13 (4,6)	19 (6,8)
Pollakisurie	11 (3,9)	4 (1,4)
Herzerkrankungen	79 (27,9)	40 (14,2)
Vorhofflimmern	20 (7,1)	11 (3,9)
Tachykardie	16 (5,7)	2 (0,7)
Angina pectoris	14 (4,9)	4 (1,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	47 (16,6)	34 (12,1)
Plattenepithelkarzinom	10 (3,5)	5 (1,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	35 (12,4)	20 (7,1)
Tinnitus	11 (3,9)	3 (1,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	27 (9,5)	26 (9,3)
Beckenschmerz	4 (1,4)	10 (3,6)
Erkrankungen des Immunsystems	22 (7,8)	8 (2,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	21 (7,4)	9 (3,2)
Endokrine Erkrankungen	11 (3,9)	13 (4,6)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
 UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 29: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
POLLUX		
Gesamtrate SUEs	205 (72,4)	148 (52,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	129 (45,6)	78 (27,8)
Pneumonie	48 (17,0)	32 (11,4)
Infektion der unteren Atemwege	14 (4,9)	3 (1,1)
Grippe	12 (4,2)	7 (2,5)
Bronchitis	10 (3,5)	7 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (11,0)	20 (7,1)
Lungenembolie	12 (4,2)	10 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (10,2)	14 (5,0)
Fieber	13 (4,6)	5 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (9,5)	15 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (8,8)	11 (3,9)
Herzerkrankungen	24 (8,5)	15 (5,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (7,4)	11 (3,9)
Febrile Neutropenie	13 (4,6)	4 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (6,7)	19 (6,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (6,4)	14 (5,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (6,0)	18 (6,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (4,6)	17 (6,0)
Akute Nierenschädigung	8 (2,8)	11 (3,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (3,9)	4 (1,4)
Gefäßerkrankungen	11 (3,9)	4 (1,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 30: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
POLLUX		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	262 (92,6)	231 (82,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	184 (65,0)	163 (58,0)
Neutropenie	163 (57,6)	117 (41,6)
Anämie	56 (19,8)	63 (22,4)
Thrombozytopenie	44 (15,5)	44 (15,7)
Febrile Neutropenie	18 (6,4)	8 (2,8)
Lymphopenie	17 (6,0)	12 (4,3)
Leukopenie	10 (3,5)	10 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	128 (45,2)	81 (28,8)
Pneumonie	49 (17,3)	32 (11,4)
Grippe	11 (3,9)	3 (1,1)
Infektion der unteren Atemwege	11 (3,9)	3 (1,1)
Sepsis	7 (2,5)	10 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	63 (22,3)	39 (13,9)
Hypokaliämie	19 (6,7)	12 (4,3)
Hypophosphatämie	16 (5,7)	8 (2,8)
Hyperglykämie	13 (4,6)	10 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	51 (18,0)	27 (9,6)
Diarrhoe	29 (10,2)	11 (3,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	50 (17,7)	36 (12,8)
Ermüdung	20 (7,1)	12 (4,3)
Asthenie	10 (3,5)	9 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43 (15,2)	24 (8,5)
Dyspnoe	15 (5,3)	2 (0,7)
Lungenembolie	12 (4,2)	11 (3,9)
Erkrankungen des Nervensystems	38 (13,4)	26 (9,3)
Synkope	15 (5,3)	4 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	33 (11,7)	27 (9,6)
Rückenschmerzen	10 (3,5)	5 (1,8)
Augenerkrankungen	27 (9,5)	14 (5,0)
Katarakt	21 (7,4)	13 (4,6)

Tabelle 30: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
Herzerkrankungen	26 (9,2)	15 (5,3)
Untersuchungen	26 (9,2)	13 (4,6)
Gefäßkrankungen	26 (9,2)	18 (6,4)
Hypertonie	13 (4,6)	5 (1,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22 (7,8)	14 (5,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (7,4)	16 (5,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (5,7)	22 (7,8)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (5,3)	13 (4,6)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für
 Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1
 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte
 kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 31: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
POLLUX		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)	111 (39,2)	74 (26,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (7,4)	8 (2,8)
Ermüdung	9 (3,2)	2 (0,7)
Plötzlicher Tod	3 (1,1)	1 (0,4)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	3 (1,1)	0 (0)
Tod	2 (0,7)	0 (0)
Multiorgandysfunktionssyndrom	2 (0,7)	1 (0,4)
Ödem peripher	1 (0,4)	2 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (7,1)	17 (6,0)
Pneumonie	6 (2,1)	4 (1,4)
Septischer Schock	4 (1,4)	1 (0,4)
Infektion der oberen Atemwege	2 (0,7)	0 (0)
Nasopharyngitis	0 (0)	2 (0,7)
Sepsis	0 (0)	3 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (5,3)	3 (1,1)
Diarrhö	7 (2,5)	2 (0,7)
Bauch aufgetrieben	2 (0,7)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (4,6)	9 (3,2)
Schlaflosigkeit	6 (2,1)	2 (0,7)
Agitiertheit	2 (0,7)	2 (0,7)
Depression	2 (0,7)	1 (0,4)
Stimmungsschwankungen	2 (0,7)	0 (0)
Schlafstörung	0 (0)	2 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (4,2)	5 (1,8)
Periphere sensorische Neuropathie	2 (0,7)	0 (0)
Hirnfarkt	2 (0,7)	1 (0,4)
Kognitive Störung	2 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (3,9)	6 (2,1)
Neutropenie	7 (2,5)	2 (0,7)
Anämie	4 (1,4)	1 (0,4)
Thrombozytopenie	4 (1,4)	3 (1,1)

Tabelle 31: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason N = 283	Lenalidomid + Dexamethason N = 281
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (3,9)	10 (3,6)
Myelodysplastisches Syndrom	2 (0,7)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (2,5)	1 (0,4)
Hyperkalzämie	3 (1,1)	0 (0)
Hyperglykämie	2 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (2,5)	7 (2,5)
Respiratorische Insuffizienz	2 (0,7)	0 (0)
Dyspnoe	2 (0,7)	1 (0,4)
Lungenembolie	1 (0,4)	3 (1,1)
Herzerkrankungen	5 (1,8)	4 (1,4)
Herzinsuffizienz	2 (0,7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1,8)	4 (1,4)
Myopathie	3 (1,1)	1 (0,4)
Muskuläre Schwäche	1 (0,4)	2 (0,7)
Untersuchungen	3 (1,1)	2 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,7)	5 (1,8)
Nierenversagen	1 (0,4)	2 (0,7)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	2 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes	2 (0,7)	2 (0,7)
Ausschlag	2 (0,7)	2 (0,7)
Augenerkrankungen	1 (0,4)	2 (0,7)
Gefäßerkrankungen	1 (0,4)	3 (1,1)
Tiefe Beinvenenthrombose	0 (0)	2 (0,7)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
 UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang F Ergänzend dargestellte Ergebnisse aus der Studie LEPUS

Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
 Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
LEPUS					
Mortalität					
Gesamtüberleben (Datenschnitt 1)	141	n. e. 13 (9,2)	70	16,3 [12,4; n. b] 18 (25,7)	0,32 [0,15; 0,68]; 0,002
Gesamtüberleben (Datenschnitt 2)	141	n. e. 48 (34,0)	70	40,7 [18,8; n. b] 28 (40,0)	0,67 [0,40; 1,12]; 0,125
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4) und Vortherapie mit Bortezomib (nein vs. ja). b. Log-Rank-Test stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4) und Vortherapie mit Bortezomib (nein vs. ja). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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					

Tabelle 33: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + 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 (%)	
LEPUS (Datenschnitt 1, 07.10.2019)					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	140	k. A. 140 (100)	68	k. A. 68 (100)	–
SUEs	140	k. A. 68 (48,6)	68	k. A. 26 (38,2)	k. A.
schwere UEs ^a	140	k. A. 125 (89,3)	68	k. A. 51 (75,0)	k. A.
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	140	k. A.	68	k. A.	k. A.
<p>a. operationalisiert als CTCAE-Grad 3 oder 4. Es ist unklar, ob Patientinnen und Patienten, die ein relevantes Ereignis des Grades 3 oder 4 hatten, jedoch zum späteren Zeitpunkt ein Ereignis des Schweregrades 5 (entspricht dem Zustand Tod), in die Analyse eingehen oder nicht.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

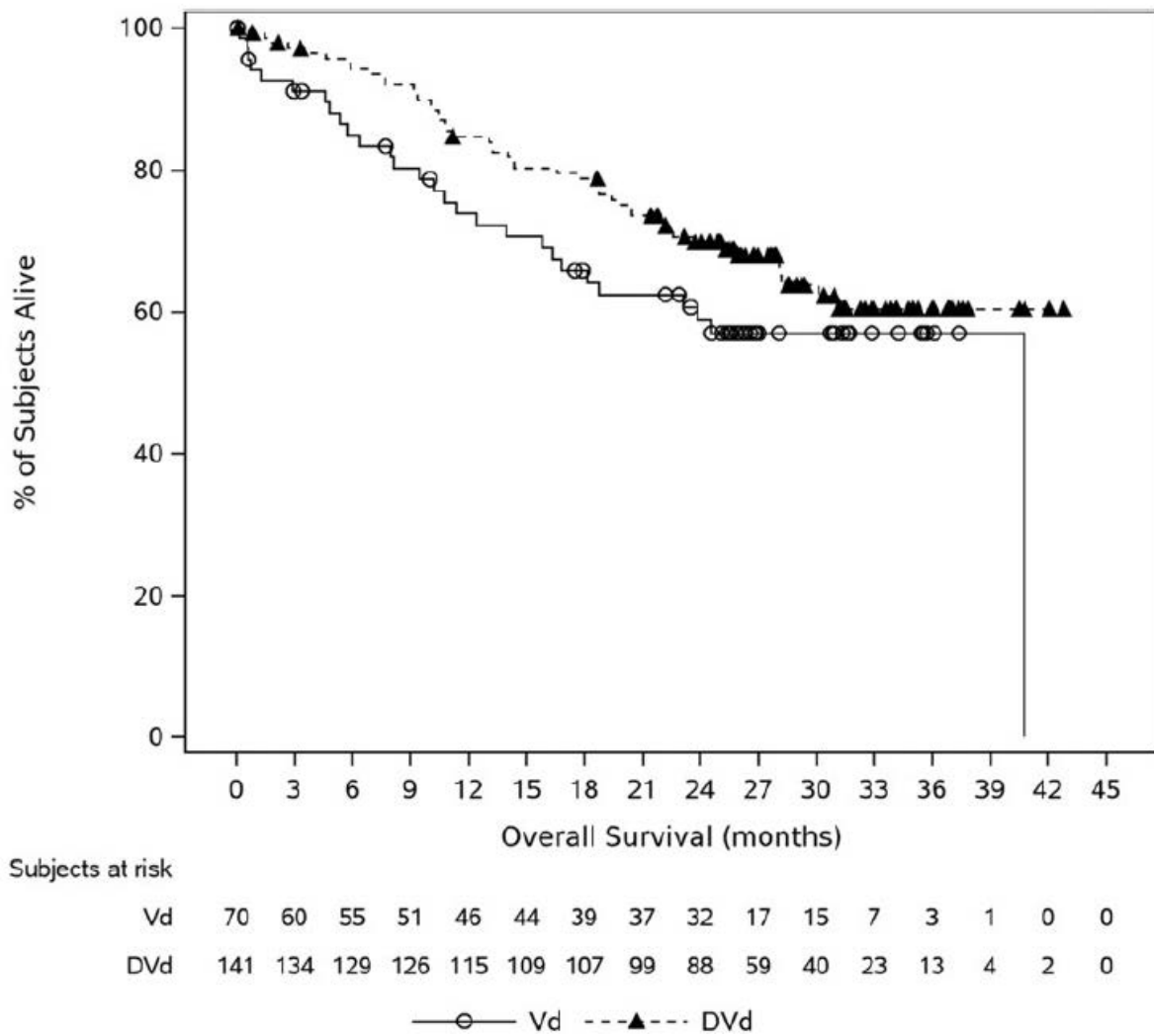


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie LEPUS, Datenschnitt 30.07.2021)

Anhang G Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	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?