

Daratumumab (multiples Myelom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-127

Version: 1.0

Stand: 28.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1735

DOI: 10.60584/A23-127

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.12.2023

Interne Projektnummer

A23-127

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-127>

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

Zitiervorschlag

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

Schlagwörter

Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednison, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02195479, NCT03217812

Keywords

Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednisone, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02195479, NCT03217812

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

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

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Christiane Balg
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Kristina Schaubert
- Anke Schulz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.12.2023 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2018 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 22.03.2019 [1,2] eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2022 aus. Auf Antrag des pU wurde durch den G-BA die Frist mit dem Beschluss vom 02.12.2021 [3,4] zunächst bis zum 15.05.2023 und mit dem Beschluss vom 19.01.2023 [5,6] ein weiteres Mal bis zum 01.12.2023 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 aus der Studie ALCYONE zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 12. Juni 2018 verfügbaren Daten, insbesondere zum Endpunkt Gesamtüberleben, als noch nicht abschließend bewertbar eingestuft wurden. Der finale Datenschnitt der Studie ALCYONE war zunächst für Ende 2021 geplant. Der pU hat den G-BA vor Ablauf der ersten Befristung darüber informiert, dass die notwendigen Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben für die finale Analyse mit einem Amendment des Studienprotokolls von 330 Ereignissen auf 382 Ereignisse erhöht wurden und an dem ursprünglich geplanten Studienende 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten nicht festgehalten wird [3,4]. Da die 382 Ereignisse im Gesamtüberleben gemäß Auskunft des pU nicht zum angenommenen Zeitpunkt (Dezember 2022) erreicht würden, erfolgte eine zweite Fristverlängerung [5,6]. Für die Neubewertung nach Fristablauf wurde gefordert, dass im Dossier zu allen

patientenrelevanten Endpunkten die Ergebnisse der finalen Analyse der Studie ALCYONE vorgelegt werden. Darüber hinaus sollte eine Sensitivitätsanalyse mit Zensierung aller Patientinnen und Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt und im Dossier diskutiert werden, um die Bewertung einer potenziellen Verzerrung durch die nachträgliche Erhöhung der notwendigen Ereigniszahl im Endpunkt Gesamtüberleben für die finale Studienanalyse zu ermöglichen [5,6].

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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 [7]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.9
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.10
I 2 Fragestellung.....	I.21
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.22
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.22
I 3.2 Studiencharakteristika	I.23
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.49
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.49
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.53
I 4.3 Ergebnisse	I.55
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.65
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.66
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.66
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.70
I 6 Literatur	I.74
I Anhang A Suchstrategien.....	I.81
I Anhang B Forest Plots zu eigenen Berechnungen	I.82
I Anhang B.1 Gesamtüberleben	I.82
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten	I.83
I Anhang C.1 Studie ALCYONE	I.83
I Anhang C.1.1 Mortalität	I.83
I Anhang C.1.2 Morbidität	I.85
I Anhang C.1.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	I.85
I Anhang C.1.2.2 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	I.89
I Anhang C.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	I.90
I Anhang C.1.4 Nebenwirkungen	I.93
I Anhang C.2 Studie OCTANS	I.97
I Anhang C.2.1 Mortalität	I.97
I Anhang C.2.2 Morbidität	I.98
I Anhang C.2.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	I.98

I Anhang C.2.2.2	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	I.102
I Anhang C.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	I.103
I Anhang C.2.4	Nebenwirkungen	I.106
I Anhang D	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.108
I Anhang D.1	Studie ALCYONE	I.109
I Anhang D.2	Studie OCTANS	I.119
I Anhang E	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.126

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	I.11
Tabelle 3: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	I.21
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	I.23
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	I.24
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	I.27
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	I.36
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	I.38
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	I.41
Tabelle 11: Angaben zur gegen das multiple Myelom gerichteten 1. und 2. Folgetherapie (≥ 2 % der Patientinnen oder Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	I.44
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	I.47
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	I.50
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	I.54
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	I.56

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan+ Prednison vs. + Bortezomib + Melphalan+ Prednison	I.67
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan+ Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan+ Prednison	I.71
Tabelle 18: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.72
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE).....	I.109
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE).....	I.113
Tabelle 21: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE).....	I.114
Tabelle 22: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE)	I.116
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (OCTANS).....	I.119
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (OCTANS).....	I.122
Tabelle 25: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (OCTANS).....	I.123
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (OCTANS)	I.124

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesamtüberleben, Effektmaß HR, Studien ALCYONE (330 Ereignisse) und OCTANS.....	I.82
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie ALCYONE, 330 Ereignisse).....	I.83
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt).....	I.84
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.85
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.86
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.86
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.87
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.87
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.88
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.88
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.89
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.89
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.90
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.90

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.91
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.91
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.92
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.92
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.93
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.93
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.94
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.94
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.95
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.95
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)	I.96
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)	I.97
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)	I.98
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)	I.99
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)	I.99
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)	I.100
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)	I.100

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.101
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.101
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.102
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.102
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.103
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.103
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.104
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.104
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.105
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.105
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.106
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.106
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.107
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt).....	I.107

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CBMTR	Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	elektronischer Prüfbogen
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales-Staging-System
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)
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen
VAS	visuelle Analogskala
WBMT	Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.12.2023 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2018 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 22.03.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2022 aus. Auf Antrag des pU wurde durch den G-BA die Frist mit dem Beschluss vom 02.12.2021 zunächst bis zum 15.05.2023 und mit dem Beschluss vom 19.01.2023 ein weiteres Mal bis zum 01.12.2023 verlängert.

Die Befristung erfolgte, da die aus der Studie ALCYONE zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 12. Juni 2018 verfügbaren Daten, insbesondere zum Endpunkt Gesamtüberleben, als noch nicht abschließend bewertbar eingestuft wurden. Der finale Datenschnitt der Studie ALCYONE war zunächst für Ende 2021 geplant. Mit einem Amendment des Studienprotokolls wurde die finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben von 330 Ereignissen auf 382 Ereignisse erhöht und an dem ursprünglich geplanten Studienende 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten nicht mehr festgehalten. Für die Neubewertung nach Fristablauf wurde im Rahmen der Befristungsaufgaben gefordert, dass im Dossier zu allen patientenrelevanten Endpunkten die Ergebnisse der finalen Analyse der Studie ALCYONE vorgelegt werden. Darüber hinaus sollte eine Sensitivitätsanalyse mit Zensierung aller Patientinnen und Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt und im Dossier diskutiert werden.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie^b)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU benennt alle Therapieoptionen entsprechend der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, allerdings zusätzlich auch Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Für die Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da der pU Evidenz gegenüber der vom G-BA genannten Option Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (im Folgenden Bortezomib + Melphalan + Prednison) vorlegt.

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

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung besteht aus den Studien ALCYONE und OCTANS. Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten bezüglich der Nichteignung einer ASZT für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe unten).

Studie ALCYONE

Die Studie ALCYONE ist eine laufende, multizentrische, offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison mit Bortezomib + Melphalan + Prednison bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet ist.

Gemäß Einschlusskriterien war für Patientinnen und Patienten eine ASZT nicht geeignet, wenn die Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder mindestens 65 Jahre alt waren. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS von 0 bis 2 aufweisen.

Insgesamt wurden 706 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 350 in den Interventionsarm, und 356 in den Vergleichsarm.

Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte in 6-Wochen-Zyklen. Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte dabei gemäß der Fachinformation von Daratumumab. Die Behandlung im Kontrollarm weicht jedoch hinsichtlich der Bortezomib-Gabe von dem in der Fachinformation von Bortezomib beschriebenen Schema ab. Die Gabe von Melphalan und Prednison erfolgte jeweils zulassungsgemäß.

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

Studie OCTANS

Bei der Studie OCTANS handelt sich um eine laufende, offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison mit Bortezomib + Melphalan + Prednison bei Patientinnen und Patienten im asiatisch-pazifischen Raum mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist. Die Definition der ASZT-Nichteignung in der Studie OCTANS entspricht der in der Studie ALCYONE (siehe oben). Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie OCTANS sowie die weiteren Studien- und Interventionscharakteristika entsprechen weitgehend denen der Studie ALCYONE.

Insgesamt wurden 220 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme randomisiert, 146 in den Interventionsarm und 74 in den Vergleichsarm.

Primärer Endpunkt der Studie ist das sehr gute partielle Ansprechen oder besser. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Datenschnitte

Der pU stellt im Dossier für beide Studien Ergebnisse zum jeweiligen finalen Datenschnitt dar (Studie ALCYONE: 31.05.2023; Studie OCTANS: 23.12.2022).

Unsicherheiten der Studien ALCYONE und OCTANS

Für die eingeschlossenen Studien ALCYONE und OCTANS bestehen Unsicherheiten. Diese und ihre Auswirkungen auf die Nutzenbewertung werden nachfolgend beschrieben.

ASZT-Eignung und ASZT-Verfügbarkeit

Gemäß Einschlusskriterien der Studien ALCYONE und OCTANS wurde für Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder die mindestens 65 Jahre alt waren, eine ASZT als nicht geeignet angesehen. Allerdings haben sich seit Beginn der beiden Studien die Kriterien zur Beurteilung der Eignung einer ASZT im Versorgungsalltag geändert. Eine obere Altersgrenze für die Durchführung einer ASZT ist schwer zu definieren. Vielmehr sind bei der Entscheidung patientenindividuelle Faktoren unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten und der Organfunktion zu berücksichtigen. Demzufolge ist es unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien für die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung nicht sachgerecht, eine Nichteignung einer ASZT für Patientinnen und Patienten allein aufgrund des Alters (≥ 65 Jahre) festzustellen, so wie es in den Studien ALCYONE und OCTANS gemacht wurde.

Neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation legt der pU daher für beide Studien auch Ergebnisse einer post hoc definierten Teilpopulation vor, die eine Annäherung an die Population darstellt, für die eine ASZT nicht geeignet (ASZT-Nichteignung) ist.

Diese Kriterien erfüllen in der Studie ALCYONE 543 (77 %) und in der Studie OCTANS 122 (55 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Sowohl für die Gesamtpopulationen als auch für die post hoc definierten Teilpopulationen ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die tatsächlich eine ASZT nicht geeignet gewesen wäre, unklar ist.

Neben der sich aus den Einschlusskriterien ergebenden Unsicherheit zur Nichteignung der ASZT für die Studienpopulationen der Studien ALCYONE und OCTANS, beschreibt der pU für die ausschließlich im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführte Studie OCTANS eine zusätzliche Unsicherheit im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: Der pU geht davon aus, dass insbesondere im chinesischen Versorgungskontext nicht alle Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT geeignet wäre, diese auch erhalten würden.

Vorgehen des pU und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Der pU beschreibt, dass sich für die oben beschriebene post hoc über das Merkmal ASZT-Nichteignung definierten Populationen und für die Gesamtpopulationen über alle Endpunkte hinweg konsistent vergleichbare Effektschätzungen ergeben und damit die Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie ALCYONE für die Nutzenbewertung gerechtfertigt sei.

Aufgrund der oben beschriebenen zusätzlichen Unsicherheit bezüglich des Versorgungskontextes insbesondere in China stellt er die Studie OCTANS jedoch nur ergänzend dar.

Gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts werden Studien, die ein Einschlusskriterium der interessierenden Fragestellung nicht vollständig erfüllen, dann für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn das Kriterium bei mindestens 80 % der interessierenden (Teil-)Population der Studie erfüllt ist. Unabhängig vom Erfüllungsgrad (mindestens 80 %, weniger als 80 %) können Situationen vorliegen, in denen geeignete Informationen über eine Effektmodifikation durch das betreffende Einschlusskriterium (Population bzw. Interventionen) vorhanden sind. In bestimmten Situationen muss über die Berücksichtigung der Studie anhand der Stärke der Effektmodifikation und dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen bzw. dem Grad der Abweichung der Interventionen entschieden werden. Im vorliegenden Fall umfasst die Teilpopulation „ASCT-Nichteignung“ der Studie ALCYONE bzw. OCTANS 77 % bzw. 55 % der Gesamtpopulation (gemittelt über beide Studien ca. 72 %), die Operationalisierung ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Es ist folglich auch denkbar, dass für mehr als 80 % der Gesamtpopulation der Studie ALCYONE sowie OCTANS entsprechend der Zielpopulation der Fragestellung eine ASZT nicht geeignet war. Zudem sind die Ergebnisse für die entscheidungsrelevanten Endpunkte zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ im Allgemeinen sehr ähnlich. Auch zeigt sich bei keinem relevanten Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ASZT-Nichteignung“ / „ASZT-Eignung“. Deshalb werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie ALCYONE sowie OCTANS, trotz der Unsicherheit in Bezug auf die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung, gemeinsam herangezogen.

Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Vergleichsarm beider Studien wurde Bortezomib in einer von der Fachinformation abweichenden Dosierung verabreicht. Die Nutzenbewertung erfolgt innerhalb der bestehenden Zulassung. Das in den Studien ALCYONE und OCTANS eingesetzte Bortezomib-Dosierungsschema wird allerdings in der vorliegenden Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Anwendung angesehen.

Zusammenfassende Einschätzung der Studien ALCYONE und OCTANS für die vorliegende Nutzenbewertung

In den Studien ALCYONE und OCTANS bestehen Unsicherheiten, die durch die abweichende Definition der Eignung einer ASZT zum Studienbeginn im Vergleich mit dem derzeitigen Versorgungskontext sowie durch die abweichende Bortezomib-Dosierung im Vergleichsarm zustande kommen. Zudem wurde die Studie OCTANS ausschließlich im asiatisch-pazifischen Raum und zum Großteil in China durchgeführt und es bestehen potenziell Unterschiede im

chinesischen Versorgungsalltag hinsichtlich der Durchführung einer ASZT im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext. Die Unsicherheiten stellen die Eignung der Studien ALCYONE und OCTANS sowie die Betrachtung der Gesamtpopulationen in der Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage, allerdings werden sie bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse

Aufgrund der ähnlichen Designs und Patientencharakteristika der Studien ALCYONE und OCTANS ist eine metaanalytische Zusammenfassung grundsätzlich möglich und sinnvoll. In der gepoolten Population der Gesamtpopulationen beider Studien liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die nach den oben genannten Kriterien eine ASZT nicht geeignet war, bei 72 %. Für die Nutzenbewertung werden die Gesamtpopulationen der Studien ALCYONE und OCTANS metaanalytisch zusammengefasst und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Mängel bei Folgetherapien

Gemäß aktueller S3-Leitlinie stehen für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom im 1. bis 3. Rezidiv verschiedene Wirkstoffe in unterschiedlichen Kombinationen zur Verfügung. Die Wahl der Therapie ist patientenindividuell zu treffen und hängt von krankheits-, patienten- und therapiespezifischen Faktoren ab. Daher werden meist alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert. Dennoch spricht die S3-Leitlinie einer Dreierkombinationstherapie mit 2 neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid bei multiplem Myelom im 1. Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, eine starke Empfehlung aus.

In den Studien ALCYONE und OCTANS hat in der 1. Folgetherapie ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten, die nicht der Leitlinienempfehlung entspricht. Dies betrifft insbesondere den Vergleichsarm, da dort aufgrund von einem früheren und häufigeren Progress ein deutlich größerer Anteil der Patientinnen und Patienten eine nicht leitliniengerechte Folgetherapie erhielt. Außerdem wurde in den Studien ALCYONE und OCTANS im Vergleichsarm bei einem im Vergleich zum heutigen Versorgungskontext sehr geringen Anteil und zum Teil erst in einer späteren Therapielinie Daratumumab eingesetzt, wohingegen im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten in der Erstlinie eine Daratumumab-basierte Therapie erhielten. In der Gesamtschau werden die beschriebenen Mängel bei den verabreichten Folgetherapien in den Studien ALCYONE und OCTANS als schwerwiegend eingeschätzt. Die gravierenden Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Alle zur Ableitung des Zusatznutzens geeigneten Ergebnisse weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird hauptsächlich wegen des geringen Einsatzes von Daratumumab bei den verabreichten Folgetherapien als hoch eingestuft.

Die Beobachtungsdauern aller anderen Endpunkte sind durch potenziell informative Gründe verkürzt und die Ergebnisse daher potenziell hoch verzerrt. Alle Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten bzw. Endpunkten mit subjektiver Endpunkterhebung wie die durch Fragebogen erhobenen Endpunkte, der übergeordnete Endpunkt Abbruch wegen UEs und das spezifische UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) haben auch wegen des unverblindeten Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkten können auf Einzelstudienbene maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich aufgrund der beschriebenen gravierenden Mängel bei den verabreichten Folgetherapien zusätzlich, dass der beobachtete Effekt nicht quantifizierbar ist. Bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ALCYONE und OCTANS sind damit grundsätzlich maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ableitbar. Aufgrund der oben beschriebenen Gründe, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext einschränken, ist die Aussagesicherheit allerdings reduziert. Insgesamt können bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ALCYONE und OCTANS somit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Metaanalyse zur ursprünglich geplanten finalen Analyse zum Gesamtüberleben nach 330 Ereignissen (maßgeblich für die Nutzenbewertung) als auch in der Metaanalyse zur finalen Analyse zum Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Fatigue

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

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Es ergibt sich für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus ein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

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

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Reaktion 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 der Reaktion 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 + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Periphere Neuropathie (schwere UEs)

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Gefäßkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Gefäßkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) zeigt sich in der Studie ALCYONE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sowie für den globalen Gesundheitsstatus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Diesen positiven Effekten stehen negative Effekte ausschließlich für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen entgegen: Für die spezifischen UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Gefäßkrankungen ergeben sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit einem geringen Ausmaß. Für das spezifische UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ist hingegen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaß zu verzeichnen. Die negativen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich maximal 30 Tagen). Hinzu kommt, dass weitere spezifische UEs nur anhand der Ergebnisse aus der Studie ALCYONE ausgewählt werden konnten. Es ist somit nicht auszuschließen, dass bei einer metanalytischen Zusammenfassung das Ausmaß der ausgewählten spezifischen UEs abweichen könnte.

Die negativen Effekte bei den spezifischen UEs stellen die positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtüberleben und globaler Gesundheitsstatus nicht gänzlich infrage. Der Zusatznutzen wird als nicht quantifizierbar eingestuft.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan+ Prednison.

Tabelle 3: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie^b) 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie 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.

I 2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none">▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder▪ Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder▪ Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder▪ Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder▪ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie^b)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU benennt alle Therapieoptionen entsprechend der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, allerdings zusätzlich auch Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Für die Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da der pU Evidenz gegenüber der vom G-BA genannten Option Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (im Folgenden Bortezomib + Melphalan + Prednison) vorlegt.

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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 26.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 04.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 29.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 18.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 12.12.2023),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

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])
MMY3007 (ALCYONE ^d)	ja	ja	nein	ja [8-12]	ja [13,14]	ja [15,16]
MMY3011 (OCTANS ^d)	ja ^e	ja	nein	ja [17-20]	ja [21]	[22]

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 OCTANS wurde im Zulassungsprozess in China der National Medical Products Administration vorgelegt.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung besteht aus den Studien ALCYONE und OCTANS. Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten bezüglich der Nichteignung einer ASZT für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Unsicherheiten und ihre Auswirkungen auf die Nutzenbewertung werden in Abschnitt I 3.2 beschrieben. Der pU schließt neben der Studie ALCYONE zwar zunächst ebenfalls die Studie OCTANS in seinen Studienpool ein. Allerdings zieht er die Studie OCTANS nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran (siehe Abschnitt I 3.2).

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ALCYONE	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, <ul style="list-style-type: none"> für die eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet ist (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre sofern bedeutende Komorbiditäten vorliegen), ECOG PS ≤ 2 	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (N = 350) Bortezomib + Melphalan + Prednison (N = 356)	Screening: ≤ 21 Tage vor Randomisierung Behandlung: Bortezomib + Melphalan + Prednison: max. 9 Zyklen mit je 6 Wochen Daratumumab: bis zur dokumentierten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende ^b Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis Studienende ^b	162 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Georgien, Griechenland, Großbritannien, Italien, Japan, Korea, Kroatien, Mazedonien, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA 01/2015–laufend	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
					1. Datenschnitt: 12.06.2017 2. Datenschnitt: 12.10.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018 4. Datenschnitt: 24.06.2019 5. Datenschnitt: 31.05.2023	

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
OCTANS	RCT, offen, parallel	<p>Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet ist (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre sofern bedeutende Komorbiditäten vorliegen), ▪ ECOG PS ≤ 2 	<p>Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (N = 146)</p> <p>Bortezomib + Melphalan + Prednison (N = 74)</p>	<p>Screening: ≤ 21 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlung: Bortezomib + Melphalan + Prednison: max. 9 Zyklen mit je 6 Wochen</p> <p>Daratumumab: bis zur dokumentierten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende^d</p> <p>Beobachtung^c: endpunktspezifisch, maximal bis Studienende^d</p>	<p>39 Zentren in China, Hongkong, Malaysia, Südkorea und Taiwan</p> <p>12/2017–laufend</p> <p>1. Datenschnitt: 02.07.2020</p> <p>2. Datenschnitt: 16.07.2021</p> <p>3. Datenschnitt: 23.12.2022</p>	<p>primär: VGPR oder besser</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<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. Die Studie endet, wenn alle Patientinnen und Patienten, die Daratumumab nach der finalen Analyse zum Gesamtüberleben noch erhalten, diese auch außerhalb der Studie beziehen können oder alle Patientinnen und Patienten die Medikation mit Daratumumab beendet haben oder spätestens Juli 2024. Das Studienende wurde mit Amendment 8 des Studienprotokolls vom 02.06.2021 angepasst. Ursprünglich sollte die Studie nach 330 Todesfällen oder 5 Jahre, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient randomisiert wurde, enden.</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. Nach dem finalen Datenschnitt erfolgt bis zum Studienende nur noch eine eingeschränkte Beobachtung bez. Wirksamkeit und SUEs der Patientinnen und Patienten, die weiterhin mit Daratumumab behandelt werden. In dieser Zeit erfolgt keine weitere Datenerhebung über den eCRF.</p> <p>d. Die Studie endet, wenn alle Patientinnen und Patienten, die Daratumumab nach der finalen Analyse zum Gesamtüberleben noch erhalten, diese auch außerhalb der Studie beziehen können oder alle Patientinnen und Patienten die Medikation mit Daratumumab beendet haben.</p> <p>eCRF: elektronischer Prüfbogen; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
ALCYONE	Daratumumab 16 mg/kg/KG i. v. ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1 (Länge 42 Tage): wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22, 29, und 36) ▪ Zyklen 2–9 (Länge je 42 Tage): alle 3 Wochen (Tag 1 und 22) ▪ ab Zyklus 10: alle 4 Wochen^b + Bortezomib 1,3 mg/m ² KOF s. c. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1 (Länge 42 Tage): Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 ▪ Zyklen 2–9 (Länge je 42 Tage): Tag 1, 8, 22 und 29 + Melphalan 9 mg/m ² KOF oral <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklen 1–9 (Länge je 42 Tage): Tag 1, 2, 3 und 4 + Prednison 60 mg/m ² KOF oral <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklen 1–9 (Länge je 42 Tage): Tag 1, 2, 3 und 4 	Bortezomib 1,3 mg/m ² KOF s. c. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1 (Länge 42 Tage): Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 ▪ Zyklen 2–9 (Länge je 42 Tage): Tag 1, 8, 22 und 29 + Melphalan 9 mg/m ² KOF oral <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklen 1–9 (Länge je 42 Tage): Tag 1, 2, 3 und 4 + Prednison 60 mg/m ² KOF oral <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklen 1–9 (Länge je 42 Tage): Tag 1, 2, 3 und 4
<p>Therapieanpassungen:</p> <p>Daratumumab: Dosisanpassungen sind nicht erlaubt^c</p> <p>Bortezomib, Melphalan, Prednison: Die Dosierungen konnten gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll reduziert oder die Gabe abgebrochen werden.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die eine einzelne Komponente des jeweiligen Therapieschemas abbrechen, können die Behandlung mit den übrigen Komponenten fortführen</p>		
<p>Prämedikation vor Daratumumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol 650–1000 mg i. v. oder oral ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin 25–50 mg i. v. oder oral, oder ein Äquivalent eines H1 Blockers) ▪ Dexamethason 20 mg i. v. oder oral^d ▪ Leukotrien-Inhibitoren (optional) in Zyklus 1, Tag 1: Montelukast 10 mg oral oder ein Äquivalent <p>Postmedikation nach Daratumumab</p> <p>Für Patientinnen oder Patienten mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. mildes Asthma) können folgende Arzneimittel nach der Infusion in Betracht gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) ▪ Leukotrien-Inhibitor (Montelukast oder ein Äquivalent) ▪ Kurz wirksamer β₂-adrenerger Rezeptor-Agonist (z. B. Salbutamol) ▪ Kontrollmedikation für die jeweilige Lungenerkrankung (z. B. inhalative Kortikosteroide, langwirksame Bronchodilatoren) 		

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

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Während der Studie konnten alle als notwendig erachteten Arzneimittel und Therapien zur unterstützenden Behandlung gegeben werden (Ausnahme: nicht erlaubte Begleitbehandlung, siehe unten) <p>Empfohlene Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate ▪ Therapie zur Behandlung des Tumorlyse-Syndroms ▪ Infektionsprophylaxe (z. B. <i>Pneumocystis carinii</i> / <i>jorevicii</i>-Prophylaxe, Herpes Zoster-Prophylaxe) ▪ Maßnahmen zur Vermeidung einer hämorrhagischen Zystitis <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Myelomtherapien ▪ systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison/Tag oder einem Äquivalent) – außer bei infusionsbedingten Nebenwirkungen – und NSAR sollten vermieden werden ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren sollten vermieden werden ▪ attenuierte Lebendimpfstoffe und replikationsfähige Vektorimpfstoffe 	
OCTANS	siehe ALCYONE ^e	
<p>a. Seit Amendment 7 (ALCYONE) bzw. Amendment 4 (OCTANS) des Studienprotokolls (Dezember 2019 bzw. Juni 2020) hatten Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, nach Ermessen des Prüfarztes auf Daratumumab subkutan (1800 mg alle 4 Wochen) umzustellen.</p> <p>b. Daratumumab wurde bis zur dokumentierten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder bis zum Studienende gegeben.</p> <p>c. bei IRR wird in Abhängigkeit vom Schweregrad die Infusion bis zur Stabilisierung pausiert, die Infusionsgeschwindigkeit angepasst oder die Behandlung abgebrochen.</p> <p>d. An Tagen, an denen Dexamethason verabreicht wurde, entfällt die Prednison-Gabe.</p> <p>e. Zusätzlich zu den in der Studie ALCYONE empfohlenen Begleitbehandlungen waren in der Studie OCTANS auch Protonenpumpeninhibitoren, Sucralfat oder H2-Blocker zur Vermeidung einer steroid-induzierten Gastritis erlaubt.</p> <p>CYP: Cytochrom P450; H1/2: Histamin-Rezeptor vom Typ ½; IRR: infusionsbedingte Reaktion; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; s. c.: subkutan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Studie ALCYONE

Die Studie ALCYONE ist bereits aus einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bekannt [23,24]. Die Studie ALCYONE ist eine multizentrische, offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison mit Bortezomib + Melphalan + Prednison. Die Studie ist laufend.

In die Studie wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet ist, eingeschlossen. Gemäß Einschlusskriterien war für Patientinnen und Patienten eine ASZT

nicht geeignet, wenn die Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder mindestens 65 Jahre alt waren (zur Einschätzung der Eignung der gewählten Kriterien siehe unten). Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS von 0 bis 2 aufweisen.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Internationales-Staging-System(ISS-)Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Insgesamt wurden 706 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 350 in den Interventionsarm, und 356 in den Vergleichsarm.

Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte in 6-Wochen-Zyklen. Die Behandlung mit Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Interventionsarm erfolgte dabei gemäß der Fachinformation von Daratumumab [25,26]. Die Behandlung im Kontrollarm weicht hinsichtlich der Bortezomib-Gabe von dem in der Fachinformation von Bortezomib beschriebenen Schema ab [27] (zu den Konsequenzen siehe nachfolgenden Textabschnitt zu den Unsicherheiten bezüglich der Studien ALCYONE und OCTANS). Die Gabe von Melphalan und Prednison im Kontrollarm erfolgte jeweils zulassungsgemäß [27].

In beiden Armen wurden die Patientinnen und Patienten für 9 Zyklen mit dem jeweiligen Therapieschema behandelt. Bei Abbruch irgendeiner Komponente des Behandlungsschemas, konnte eine Weiterbehandlung mit den jeweils übrigen Komponenten erfolgen. Im Interventionsarm wurde – wie in der Fachinformation vorgesehen – nach Abschluss der 9 Zyklen eine Erhaltungstherapie mit einer Daratumumab-Monotherapie verabreicht, die bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Studienende erfolgen sollte. Nach erfolgter Zulassung konnte den Patientinnen und Patienten im Interventionsarm gemäß Amendment 7 zum Studienprotokoll vom 16.12.2019 nach Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes beginnend an Tag 1 eines jeden Zyklus Daratumumab subkutan (s. c.) verabreicht werden. Es wurden 75 Patientinnen und Patienten (21,7 %) im Interventionsarm auf die s. c.-Gabe umgestellt. Im Kontrollarm war keine Erhaltungstherapie vorgesehen. Dieses Vorgehen entspricht ebenfalls den Vorgaben der Fachinformation [27]. Eine nachfolgende Myelomtherapie in beiden Studienarmen konnte erst nach bestätigter Krankheitsprogression begonnen werden. Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen und die Entscheidung über die nachfolgende Myelomtherapie lag bei der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt.

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

Datenschnitte

Für die Studie ALCYONE liegen insgesamt 5 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 12.06.2017: präspezifizierte Interimsanalyse, die durch das Erreichen von 216 Ereignissen im primären Endpunkt PFS ausgelöst wurde
- 2. Datenschnitt vom 12.10.2017: 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt, der von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) angefordert wurde
- 3. Datenschnitt vom 12.06.2018: nicht präspezifizierter Datenschnitt
- 4. Datenschnitt vom 24.06.2019: präspezifizierte Interimsanalyse, die durch das Erreichen von 200 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben ausgelöst wurde
- 5. Datenschnitt vom 31.05.2023: finale Analyse, die durch das Protokollamendment 8 vom 02.06.2021 nach dem Erreichen von etwa 382 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben geplant war (ursprünglich sollte die Studie nach 330 Todesfällen oder 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten beendet werden)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 5. Datenschnitt vom 31.05.2023 zur finalen Analyse herangezogen. Zum Vorgehen beim Endpunkt Gesamtüberleben siehe Abschnitt I 4.1.

Studie OCTANS

Bei der Studie OCTANS handelt sich um eine laufende, offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison mit Bortezomib + Melphalan + Prednison bei Patientinnen und Patienten im asiatisch-pazifischen Raum (Studienzentren in China, Hongkong, Malaysia, Südkorea und Taiwan) mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist. Die Definition der ASZT-Nichteignung in der Studie OCTANS entspricht der in der Studie ALCYONE (siehe oben). Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie OCTANS sowie die weiteren Studien- und Interventionscharakteristika entsprechen weitgehend denen der Studie ALCYONE.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Insgesamt wurden 220 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme randomisiert, 146 in den Interventionsarm und 74 in den Vergleichsarm.

Wie in der Studie ALCYONE weicht die Behandlung im Kontrollarm hinsichtlich der Bortezomib-Gabe von dem in der Fachinformation von Bortezomib beschriebenen Schema ab [27]. Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm konnten mit Amendment 4 des Studienprotokolls am 24.06.2020 nach Ermessen der behandelnden Ärztin / des

behandelnden Arztes Daratumumab beginnend an Tag 1 eines jeden Zyklus s. c. verabreicht bekommen. Insgesamt wurden 76 Patientinnen und Patienten (52 %) auf die s. c.-Gabe umgestellt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Ansprechen auf die Therapie in der Operationalisierung sehr gute partielle Ansprechen (VGPR) oder besser. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte und Endpunktkategorien sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Datenschnitte

Für die Studie OCTANS liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 02.07.2020: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant 6 Monate nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient ihre / seine 1. Dosis erhalten hatte
- 2. Datenschnitt vom 16.07.2021: präspezifizierter Sicherheitsdatenschnitt, der für die Zulassung der s. c. Darreichungsform von Daratumumab in China durchgeführt wurde
- 3. Datenschnitt vom 23.12.2022: präspezifizierte finale Analyse, die nach maximal 3 Jahren, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient ihre / seine 1. Dosis erhalten hatte, geplant war

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt herangezogen.

Unsicherheiten der Studien ALCYONE und OCTANS

Für die eingeschlossenen Studien ALCYONE und OCTANS bestehen Unsicherheiten. In die Studien ALCYONE und OCTANS sollten Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, eingeschlossen werden. Gemessen an aktuellen Kriterien wurden allerdings auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die möglicherweise eine ASZT geeignet war. In der Studie OCTANS wird diese Unsicherheit zusätzlich dadurch erhöht, dass der Zugang zu einer ASZT im pazifisch-asiatischen Versorgungskontext eingeschränkt ist. Darüber hinaus wurde Bortezomib im Komparatorarm der Studien abweichend von den Angaben in der Fachinformation verabreicht. Die Unsicherheiten und ihre Auswirkungen auf die Nutzenbewertung werden nachfolgend beschrieben.

ASZT-Eignung und ASZT-Verfügbarkeit

Das zu bewertende Anwendungsgebiet von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison umfasst Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist. Gemäß Einschlusskriterien der Studien ALCYONE und OCTANS wurde für Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder die mindestens 65 Jahre alt waren, eine ASZT als

nicht geeignet angesehen. Wie bereits in der Dossierbewertung A18-66 [23] beschrieben, waren diese Kriterien zum Zeitpunkt der Studienplanung als geeignet angesehen, um die Nichteignung einer ASZT zu operationalisieren. Allerdings haben sich seit Beginn der beiden Studien die Kriterien zur Beurteilung der Eignung einer ASZT im Versorgungsalltag geändert. Wichtiger als das chronologische Alter wird aktuell das biologische Alter bei gutem Allgemeinzustand eingeschätzt [28,29]. Eine obere Altersgrenze für die Durchführung einer ASZT ist schwer zu definieren. Vielmehr sind bei der Entscheidung patientenindividuelle Faktoren unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten und der Organfunktion zu berücksichtigen. Demzufolge ist es unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien für die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung nicht sachgerecht, eine Nichteignung einer ASZT für Patientinnen und Patienten allein aufgrund des Alters (≥ 65 Jahre) festzustellen, so wie es in den Studien ALCYONE und OCTANS gemacht wurde. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) kritisierte dies bereits im Zulassungsprozess 2018 bei der Studie ALCYONE und forderte die Daten zu einer post hoc definierten Teilpopulation (ASZT-Nichteignung), die weitgehend nur Patientinnen und Patienten mit einer ASZT-Nichteignung umfassen sollte [15]. Neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation legt der pU daher für beide Studien auch Ergebnisse einer post hoc definierten Teilpopulation vor, die eine Annäherung an die Population darstellt, für die eine ASZT nicht geeignet ist. Diese Teilpopulation umfasst folgende Patientinnen und Patienten:

- Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten
- Alter 65 bis 69 Jahre mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) = 2
- ≥ 70 Jahre

Diese Kriterien erfüllen in der Studie ALCYONE 543 (77 %) und in der Studie OCTANS 122 (55 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Das gewählte Vorgehen zur Operationalisierung der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) ist nachvollziehbar und wird als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation angesehen. Sowohl für die Gesamtpopulationen als auch für die post hoc definierten Teilpopulationen ergibt sich jedoch die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die tatsächlich eine ASZT nicht geeignet gewesen wäre, unklar ist. Die Einschätzung der ASZT-Nichteignung müsste patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen. Diese Einschätzung wurde allerdings für die Studien ALCYONE und OCTANS nicht vorgenommen und entsprechende Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln (z. B. aufgrund fehlender Angaben zu vorliegenden Komorbiditäten).

Neben der sich aus den Einschlusskriterien ergebenden Unsicherheit zur Nichteignung der ASZT für die Studienpopulationen der Studien ALCYONE und OCTANS, beschreibt der pU für die ausschließlich im asiatisch-pazifischen Raum (76 % der Patientinnen und Patienten kamen

aus China) durchgeführte Studie OCTANS eine zusätzliche Unsicherheit im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: Die ASZT sei zwar grundsätzlich auch im asiatisch-pazifischen Raum eine Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom. Allerdings geht der pU davon aus, dass insbesondere im chinesischen Versorgungskontext nicht alle Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT geeignet wäre, diese auch erhalten würden. Dies zeigten auch Schätzungen aus der vom pU vorgelegten retrospektiven Analyse der Datenbasis des Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation (WBMT) für die Jahre 2006 bis 2015 [30], einem Vergleich von Daten des Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry (CBMTR) [31] mit Daten aus dem European-Society-for-Blood-and-Marrow-Transplantation(EBMT)-Register (jeweils aus dem Jahr 2019) [32,33] sowie der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [34]. Nach diesen Schätzungen erhalten Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom in China eine ASZT deutlich seltener als in Europa bzw. Deutschland (6 % in China vs. 29 % in Deutschland).

Vorgehen des pU und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Der pU beschreibt, dass sich für die oben beschriebene post hoc über das Merkmal ASZT-Nichteignung definierten Populationen und für die Gesamtpopulationen in den Studien ALCYONE und OCTANS über alle Endpunkte hinweg konsistent vergleichbare Effektschätzungen ergeben und damit die Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie ALCYONE für die Nutzenbewertung gerechtfertigt sei. Aufgrund der oben beschriebenen zusätzlichen Unsicherheit bezüglich des Versorgungskontextes insbesondere in China stellt er die Studie OCTANS jedoch nur ergänzend dar und berücksichtigt diese nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens.

Gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts [35] werden Studien, die ein Einschlusskriterium der interessierenden Fragestellung nicht vollständig erfüllen, dann für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn das Kriterium bei mindestens 80 % der interessierenden (Teil-)Population der Studie erfüllt ist. Unabhängig vom Erfüllungsgrad (mindestens 80 %, weniger als 80 %) können Situationen vorliegen, in denen geeignete Informationen über eine Effektmodifikation durch das betreffende Einschlusskriterium (Population bzw. Interventionen) vorhanden sind. In diesen Situationen muss über die Berücksichtigung der Studie anhand der Stärke der Effektmodifikation und dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen bzw. dem Grad der Abweichung der Interventionen entschieden werden. Im vorliegenden Fall umfasst die Teilpopulation „ASCT-Nichteignung“ der Studie ALCYONE bzw. OCTANS 77 % bzw. 55 % der Gesamtpopulation (gemittelt über beide Studien 72 %), die Operationalisierung ist jedoch mit Unsicherheit behaftet (siehe oben). Es ist folglich auch denkbar, dass für mehr als 80 % der Gesamtpopulation der Studie ALCYONE sowie OCTANS entsprechend der Zielpopulation der Fragestellung eine ASZT nicht geeignet war. Zudem sind die Ergebnisse für die

entscheidungsrelevanten Endpunkte zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ im Allgemeinen sehr ähnlich. Auch zeigt sich bei keinem relevanten Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ASZT-Nichteignung“ / „ASZT-Eignung“. Deshalb werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie ALCYONE sowie OCTANS, trotz der Unsicherheit in Bezug auf die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung, gemeinsam herangezogen. Der vom pU beschriebene potenzielle Unterschied im Versorgungskontext der Studie OCTANS stellt zwar eine zusätzliche Unsicherheit dar, rechtfertigt jedoch unter Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen sowie der Tatsache, dass auch in der Studie ALCYONE Patientinnen und Patienten aus Asien eingeschlossen wurden, keinen Ausschluss der Studie.

Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Vergleichsarm beider Studien wurde Bortezomib in einer von der Fachinformation abweichenden Dosierung verabreicht. Der pU argumentiert, dass in mehreren Studien gezeigt wurde, dass das von der Zulassung abweichende Bortezomib-Dosierungsschema mit besserer Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit einhergeht. Die abweichende Dosierung würde zudem in internationalen Leitlinien empfohlen. Seit der Zulassung von Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gab es sowohl in der Zulassung von Bortezomib [27] als auch in den deutschen Leitlinienempfehlungen [29] in Bezug auf die Dosierung von Bortezomib keine Anpassungen. Die Nutzenbewertung erfolgt innerhalb der bestehenden Zulassung. Das in den Studien ALCYONE und OCTANS eingesetzte Bortezomib-Dosierungsschema wird allerdings in der vorliegenden Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Anwendung angesehen.

Zusammenfassende Einschätzung der Studien ALCYONE und OCTANS für die vorliegende Nutzenbewertung

Die bereits in der Nutzenbewertung A18-66 [23] adressierten Unsicherheiten der Studie ALCYONE, die durch die abweichende Definition der Eignung einer ASZT zum Studienbeginn im Vergleich mit dem derzeitigen Versorgungskontext sowie durch die abweichende Bortezomib-Dosierung im Vergleichsarm zustande kommen, gelten ebenfalls für die Studie OCTANS. Zudem wurde die Studie OCTANS ausschließlich im asiatisch-pazifischen Raum und zum Großteil in China durchgeführt und es bestehen potenziell Unterschiede im chinesischen Versorgungsalltag hinsichtlich der Durchführung einer ASZT im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext. Die Unsicherheiten stellen die Eignung der Studien ALCYONE und OCTANS sowie die Betrachtung der Gesamtpopulationen in der Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage, allerdings werden sie bei der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe dazu Abschnitt I 4.2 sowie den folgenden Textabschnitt).

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse

Aufgrund der ähnlichen Designs und Patientencharakteristika (siehe dazu unten) der Studien ALCYONE und OCTANS ist eine metaanalytische Zusammenfassung grundsätzlich möglich und sinnvoll. Zudem zeigt sich keine Heterogenität in den Studien in den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten. Der pU stellt ebenfalls, allerdings nur ergänzend, aufgrund ähnlicher Studiendesigns und Patientencharakteristika in Modul 4 A die Studienergebnisse metaanalytisch zusammengefasst dar. In der gepoolten Population der Gesamtpopulationen beider Studien liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die nach den oben genannten Kriterien eine ASZT nicht geeignet war, (wie oben beschrieben) bei 72 %. Zur Begründung warum dennoch die Gesamtpopulation beider Studien herangezogen wird, siehe oben.

Für die Nutzenbewertung werden die Gesamtpopulationen der Studien ALCYONE und OCTANS metaanalytisch zusammengefasst und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die post hoc definierten Teilpopulationen „ASZT-Nichteignung“ beider Studien werden nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
Studie ALCYONE	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder dem finalen Datenschnitt (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie (je nachdem, was früher eintritt)
Studie OCTANS	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder dem finalen Datenschnitt (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie (je nachdem, was früher eintritt)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis 16 Wochen nach Krankheitsprogression (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie [Nebenwirkungen]) erhoben wurden. Um

eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten treffen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

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 + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ALCYONE		OCTANS	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N ^a = 350	N ^a = 356	N ^a = 146	N ^a = 74
Alter [Jahre], MW (SD)	71,3 (6,66)	71,5 (5,82)	69,8 (4,4)	69,7 (4,4)
< 65 Jahre, n (%)	36 (10,3)	24 (6,7)	3 (2,1)	1 (1,4)
65 bis < 75 Jahre, n (%)	210 (60,0)	225 (63,2)	120 (82,2)	63 (85,1)
≥ 75 Jahre, n (%)	104 (29,7)	107 (30,1)	23 (15,8)	10 (13,5)
Geschlecht [w / m], %	54,3 / 45,7	53,1 / 46,9	41,8 / 58,2	37,8 / 62,2
Abstammung, n (%)				
weiß	297 (84,9)	304 (85,4)	0 (0)	0 (0)
asiatisch	47 (13,5)	45 (12,6)	146 (100)	74 (100)
andere ^b	6 (1,7) ^c	7 (2,0) ^c	0 (0)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)				
0	78 (22,3)	99 (27,8)	50 (34,2)	21 (28,4)
1	182 (52,0)	173 (48,6)	71 (48,6)	40 (54,1)
2	90 (25,7)	84 (23,6)	25 (17,1)	13 (17,6)
ISS, n (%)				
I	69 (19,7)	67 (18,8)	37 (25,3)	19 (25,7)
II	139 (39,7)	160 (44,9)	68 (46,6)	32 (43,2)
III	142 (40,6)	129 (36,2)	41 (28,1)	23 (31,1)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	1,09 (1,1)	1,27 (1,7)	0,9 (1,3)	0,7 (0,4)
Anzahl der lytischen Knochenläsionen, n (%)				
Keine	71 (20,3)	83 (23,3)	25 (17,1)	12 (16,2)
1–10	145 (41,4) ^c	150 (42,1) ^c	50 (34,2)	28 (37,8)
> 10	134 (38,3)	123 (34,6)	71 (48,6)	34 (45,9)
Zytogenetisches Risikoprofil, n (%)	N = 314	N = 302		
Standard-Risiko	261 (83,1)	257 (85,1)	117 (80,7)	54 (73,0)
Hohes Risiko ^d	53 (16,9)	45 (14,9)	28 (19,3)	20 (27,0)
Therapieabbruch, n (%)	270 (77,1 ^{c,e})	118 (33,2 ^{c,e})	144 (98,6 ^{c,f})	30 (40,5 ^{c,f})
Studienabbruch, n (%)	220 (62,9 ^g) ^c	269 (75,6 ^g) ^c	43 (29,5 ^h) ^c	39 (52,7 ^h) ^c

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ALCYONE		OCTANS	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N ^a = 350	N ^a = 356	N ^a = 146	N ^a = 74
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. beinhaltet schwarz, afroamerikanisch und andere c. eigene Berechnung d. Die Einschätzung des zytogenetischen Risikos basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung; bezogen auf folgende Hochrisiko-Marker: del(17p), t(4;14) und t(14;16). e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison - vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison-Arm waren: Krankheitsprogression (48 % vs. 13 %), unerwünschtes Ereignis (9 % vs. 10 %), Tod (8 % vs. 2 %). Darüber hinaus hatten 4 (1,1 %) vs. 2 (0,6%) der randomisierten Patientinnen und Patienten keine Therapie mit der Studienmedikation begonnen. f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison - vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison-Arm waren: Krankheitsprogression (43 % vs. 22 %), unerwünschtes Ereignis (4 % vs. 5 %), Non-Compliance zur Intervention (3 % vs. 7 %). Darüber hinaus hatten 2 (1,4 %) vs. 3 (4,1 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten keine Therapie mit der Studienmedikation begonnen. g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Tod (49 % vs. 61 %), Rückzug durch die Patientinnen und Patienten (9 % vs. 8 %) und Lost to Follow-up (4 % vs. 5 %). h. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Tod (23 % vs. 31 %), Rückzug durch die Patientinnen und Patienten (6 % vs. 18 %) und Lost to Follow-up (1 % vs. 4,1 %). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performances Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: Internationales Staging-System; k. A. keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

ALCYONE

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie ALCYONE sind weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 71 Jahre alt und überwiegend weiß (je ca. 85 %). In beiden Studienarmen war der Frauenanteil (ca. 54 %) insgesamt etwas höher als der Männeranteil (ca. 46 %). Der überwiegende Anteil (ca. 75 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1 und war dem ISS-Stadium I oder II zuzuordnen (ca. 60 %). Die Anzahl der lytischen Knochenläsionen sowie das zytogenetische Risikoprofil waren zwischen beiden Studienarmen weitgehend vergleichbar. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zeigt sich ein Unterschied bezüglich der Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen (77 % vs. 33 %). Dieser Unterschied beim finalen Datenschnitt ist primär auf die längere Behandlungsdauer im Interventionsarm bedingt durch die kontinuierliche Therapie mit Daratumumab bis zur

Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität (siehe Tabelle 7 und Tabelle 10) zurückzuführen.

OCTANS

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie OCTANS sind weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 70 Jahre alt und ausschließlich asiatischer Abstammung. Der Männeranteil war mit ca. 60 % insgesamt etwas höher als der Frauenanteil. Der überwiegende Anteil (83 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1 und war dem ISS-Stadium I oder II zuzuordnen (71 %). Die Anzahl der lytischen Knochenläsionen war zwischen beiden Studienarmen weitgehend vergleichbar. Beim zytogenetischen Risikoprofil hatten im Interventionsarm etwas weniger Patientinnen und Patienten ein hohes zytogenetisches Risiko als im Vergleichsarm (19 % vs. 27 %). Auch in der Studie OCTANS hatten mehr Patientinnen und Patienten zum finalen Datenschnitt einen Therapieabbruch als im Kontrollarm (99 % vs. 41 %). 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 + Melphalan + Prednison im Vergleichsarm nach 9 Zyklen à 6 Wochen endet (siehe Tabelle 7).

Studienverlauf

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

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

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison
ALCYONE (Datenschnitt 31.05.2023)	N = 350	N = 356
Behandlungsdauer [Monate]	N = 346 ^a	N = 354 ^a
Median [Min; Max]	33,0 [0,03; 97,4]	12,0 [0,1; 15,7]
Mittelwert (SD)	41,8 (31,5)	9,6 (4,1)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 350	N = 356
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	87,0 [0,0; 97,4]	85,9 [0,1; 97,9]
Mittelwert (SD)	59,2 (30,2)	49,0 (30,0)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D VAS		
Median [Min; Max]	33,9 [k. A.]	18,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	33,9 [k. A.]	18,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	N = 346	N = 354
Median [Min; Max]	34,0 [k. A.]	12,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
OCTANS (Datenschnitt 23.12.2022)	N = 146	N = 74
Behandlungsdauer [Monate]	N = 144 ^a	N = 71 ^a
Median [Min; Max]	33,8 [0,3; 57,7]	12,0 [0,4; 17,3]
Mittelwert (SD)	28,4 (15,9)	9,9 (4,2)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 146	N = 74
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	41,3 [0,1; 59,9]	40,7 [0,0; 58,7]
Mittelwert (SD)	36,5 (15,1)	30,3 (16,7)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D VAS		
Median [Min; Max]	31,7 [k. A.]	13,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	31,7 [k. A.]	13,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	N = 144 ^a	N = 71 ^a
Median [Min; Max]	34,7 [k. A.]	12,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

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

Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
a. Für die Behandlungsdauer sowie die Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen werden nur die Patientinnen und Patienten ausgewertet, die eine Behandlung erhalten haben. b. Die Berechnung erfolgte mithilfe der inversen Kaplan-Meier-Methode. EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die medianen Behandlungsdauern sind in den Studien ALCYONE und OCTANS mit 33,0 bzw. 33,8 Monaten im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm mit jeweils 12,0 Monaten. Dies ist im Wesentlichen dadurch begründet, dass im Interventionsarm die Behandlung mit Daratumumab bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt wurde, während im Vergleichsarm die Behandlung auf maximal 9 Zyklen festgelegt war.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war in den Studien ALCYONE und OCTANS zwischen den Studienarmen vergleichbar. Jedoch war sie aufgrund der kürzeren Studiendauer in der Studie OCTANS mit etwa 41 Monaten im Median deutlich kürzer als in der Studie ALCYONE (Median 85,9 bis 87,0 Monate).

Für alle anderen Endpunkte waren die Beobachtungsdauern in den Studien ALCYONE und OCTANS sowohl insgesamt verglichen mit der Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben deutlich verkürzt als auch zwischen den Behandlungsgruppen stark unterschiedlich mit kürzeren Beobachtungsdauern in den Vergleichsarmen. Die fixe Behandlungsdauer im Vergleichsarm und die Kopplung der Beobachtungszeit für Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer führt für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beispielsweise zu einer deutlich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm der beiden Studien (Median 34,0 bis 34,7 Monate) als im jeweiligen Vergleichsarm (Median 12,9 Monate). Diese Unterschiede in den Beobachtungszeiten wird bei der Herleitung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Folgetherapien

Der pU legt im Dossier Angaben zu Folgetherapien sowohl auf Wirkstoffebene aggregiert über alle Therapielinien als auch in Form von Therapieregimen in den einzelnen Therapielinien vor. Zur Einschätzung einer leitlinienkonformen Anwendung sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Angaben zu den eingesetzten Therapieregimen in den einzelnen

Therapielinien den Angaben auf Wirkstoffebene aggregiert über alle Therapielinien vorzuziehen. In der Studie ALCYONE wurden zum Datenschnitt am 23.05.2023 im Interventionsarm bis zu 8 Folgetherapien verabreicht, im Vergleichsarm waren es bis zu 7 Folgetherapien. In der Studie OCTANS wurden zum Datenschnitt am 23.12.2023 im Interventionsarm maximal 4 und im Vergleichsarm maximal 7 Folgetherapien verabreicht. Insgesamt nimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mehr als 2 Folgetherapien gegenüber der früheren Therapielinien deutlich ab. Aus diesem Grund werden in Tabelle 11 ausschließlich Angaben zur 1. und 2. Folgetherapie dargestellt.

Tabelle 11: Angaben zur gegen das multiple Myelom gerichteten 1. und 2. Folgetherapie (≥ 2 % der Patientinnen oder Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapieregime ^a	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison
Studie ALCYONE^b (Datenschnitt 31.05.2023)	N = 346	N = 354
1. Folgetherapie		
Gesamt	150 (43,4)	243 (68,6)
Dexamethason + Lenalidomid	39 (26,0 ^c)	63 (25,9 ^c)
Carfilzomib + Dexamethason + Lenalidomid	13 (8,7 ^c)	15 (6,2 ^c)
Dexamethason + Ixazomib + Lenalidomid	10 (6,7 ^c)	5 (2,1 ^c)
Cyclophosphamid + Dexamethason + Thalidomid	6 (4,0 ^c)	16 (6,6 ^c)
Lenalidomid	5 (3,3 ^c)	8 (3,3 ^c)
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason	4 (2,7 ^c)	9 (3,7 ^c)
Daratumumab + Dexamethason + Lenalidomid	1 (0,7 ^c)	18 (7,4 ^c)
Dexamethason + Lenalidomid + Elotuzumab	1 (0,7 ^c)	8 (3,3 ^c)
Bortezomib + Daratumumab + Dexamethason	0 (0 ^c)	11 (4,5 ^c)
2. Folgetherapie		
Gesamt	70 (20,2)	117 (33,1)
Dexamethason + Lenalidomid	7 (10,0 ^c)	18 (15,4 ^c)
Daratumumab + Dexamethason + Lenalidomid	0 (0 ^c)	11 (9,4 ^c)
Cyclophosphamid+ Dexamethason + Pomalidomid	7 (10,0 ^c)	3 (2,6 ^c)
Dexamethason + Pomalidomid	9 (12,9 ^c)	13 (11,1 ^c)
Studie OCTANS^b (Datenschnitt 23.12.2022)	N = 144	N = 71
1. Folgetherapie		
Gesamt	54 (37,5)	45 (63,4)
Bortezomib + Dexamethason + Lenalidomid	7 (13,0 ^c)	1 (2,2 ^c)
Carfilzomib + Dexamethason + Lenalidomid	5 (9,3 ^c)	3 (6,7 ^c)
Bortezomib	4 (7,4 ^c)	1 (2,2 ^c)
Cyclophosphamid + Dexamethason + Lenalidomid	3 (5,6 ^c)	0 (0 ^c)
Dexamethason + Ixazomib + Lenalidomid	3 (5,6 ^c)	4 (8,9 ^c)
Dexamethason + Lenalidomid	3 (5,6 ^c)	4 (8,9 ^c)
Dexamethason + Ixazomibcitrat + Lenalidomid	2 (3,7 ^c)	2 (4,4 ^c)
Daratumumab	1 (1,9 ^c)	2 (4,4 ^c)
Lenalidomid	1 (1,9 ^c)	2 (4,4 ^c)
Daratumumab + Dexamethason + Lenalidomid	0 (0 ^c)	3 (6,7 ^c)
Dexamethasonacetat + Lenalidomid	0 (0 ^c)	3 (6,7 ^c)
Dexamethason + Prüfpräparat + Lenalidomid	0 (0 ^c)	2 (4,4 ^c)

Tabelle 11: Angaben zur gegen das multiple Myelom gerichteten 1. und 2. Folgetherapie (≥ 2 % der Patientinnen oder Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapieregime ^a	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison
2. Folgetherapie		
Gesamt	13 (9,0)	15 (21,1)
Dexamethason + Lenalidomid	3 (23,1 ^c)	0 (0 ^c)
Daratumumab + Dexamethason + Lenalidomid	0 (0 ^c)	2 (13,3 ^c)
Dexamethasonacetat + Lenalidomid	1 (7,7 ^c)	2 (13,3 ^c)
a. Die Folgetherapien sind entsprechend der Eintragung im eCRF wiedergegeben. b. Safety-Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens 1-mal die Studienmedikation erhalten haben. c. eigene Berechnung bezogen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie eCRF: elektronischer Prüfbogen; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie ALCYONE haben zum finalen Datenschnitt 43 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 69 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 1 gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapie erhalten. Von diesen Patientinnen und Patienten erhielt pro Behandlungsarm wiederum etwa die Hälfte eine 2. Folgetherapie.

In der Studie OCTANS betrug der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie 38 % im Interventionsarm und 63 % im Vergleichsarm. Etwas mehr als ein Viertel dieser Patientinnen und Patienten hatte eine 2. Folgetherapie.

Gemäß aktueller S3-Leitlinie stehen für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom im 1. bis 3. Rezidiv verschiedene Wirkstoffe in unterschiedlichen Kombinationen zur Verfügung. Die Wahl der Therapie ist patientenindividuell zu treffen und hängt von krankheits-, patienten- und therapiespezifischen Faktoren ab [29]. Daher werden meist alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert. Dennoch spricht die S3-Leitlinie einer Dreierkombinationstherapie mit 2 von 3 neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid bei multiplem Myelom im 1. Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, eine starke Empfehlung aus [29]. Darüber hinaus wurde der hohe Stellenwert von Daratumumab in der mündlichen Anhörung zu Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet ab dem 1. Rezidiv im deutschen Versorgungskontext angemerkt [36]. Für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder

mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, wurde zudem ein beträchtlicher Zusatznutzen ausgesprochen [37-40].

Aus den Angaben des pU im Dossier geht hervor, dass in der Studie ALCYONE 159 (40 %) von 393 Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie in der 1. Folgetherapie eine Zweierkombination und 177 (45 %) eine Dreierkombination erhielten. In der Studie OCTANS erhielten 21 (21 %) von 99 Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie in der 1. Folgetherapie eine Zweierkombination und 51 (52 %) eine Dreierkombination. Insgesamt wurden somit in den Studien ALCYONE und OCTANS nicht regelhaft Dreierkombinationen, sondern zu einem relevanten Anteil (21 % bis 40 % bezogen auf die Patientinnen und Patienten in der 1. Folgetherapie) Zweierkombinationen eingesetzt. Es ist unklar, ob nicht für einen größeren Anteil der Patientinnen und Patienten eine Dreierkombination gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie geeignet gewesen wäre und diese davon profitiert hätten.

Darüber hinaus entsprach die Zusammensetzung der verabreichten Dreierkombinationen insbesondere in der 1. Folgetherapie zu einem relevanten Anteil nicht den Empfehlungen der S3-Leitlinie. So haben in der Studie ALCYONE 72 von 177 Patientinnen und Patienten (41 %) eine Dreierkombinationen erhalten, die nicht der Empfehlung der S3-Leitlinie entsprechen (z. B. Cyclophosphamid + Dexamethason + Thalidomid). In der Studie OCTANS wurden bei 13 von 51 Patientinnen und Patienten (25 %) nicht gemäß Leitlinien empfohlene Dreierkombinationen in der 1. Folgetherapie verabreicht. Insgesamt hat damit in der 1. Folgetherapie ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten, die nicht der Leitlinienempfehlung entspricht.

Aus den Angaben des pU im Dossier geht zudem hervor, dass sowohl in der Studie ALCYONE als auch in der Studie OCTANS über alle Therapielinien hinweg der Einsatz von Daratumumab als Folgetherapie im Vergleichsarm gering war. So erhielten in der Studie ALCYONE bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie lediglich 93 (38 %) von 243 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Daratumumab als Folgetherapie. In der Studie OCTANS waren es im Vergleichsarm sogar nur 9 (20 %) von 45 Patientinnen und Patienten. Insgesamt wurde somit in den Studien ALCYONE und OCTANS im Vergleichsarm bei einem im Vergleich zum heutigen Versorgungskontext sehr geringen Anteil und zum Teil erst in einer späteren Therapielinie Daratumumab eingesetzt, wohingegen im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten in der Erstlinie eine Daratumumab-basierte Therapie erhielten.

In der Gesamtschau werden die beschriebenen Mängel bei den verabreichten Folgetherapien in den Studien ALCYONE und OCTANS als schwerwiegend eingeschätzt. Die gravierenden Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie ALCYONE in 25 Ländern durchgeführt werde. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten (83 % der Gesamtpopulation) stamme dabei aus Europa. Bei der Studie OCTANS handele es sich um eine Bridging-Studie zur Studie ALCYONE, die in China, Hongkong, Malaysia, Südkorea und Taiwan durchgeführt werde, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison in einem Patientenkollektiv aus dem asiatisch-pazifischen Raum zu untersuchen. Den demographischen Charakteristika sei zu entnehmen, dass alle eingeschlossenen Studienteilnehmer der Studie OCTANS asiatischer Herkunft sei.

Dem pU zufolge liegen sowohl für die Studie ALCYONE als auch für die Studie OCTANS keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher geht der pU davon aus, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Aufgrund der Gegebenheiten des Versorgungskontextes hinsichtlich der ASZT-Nichteignung liege in der Studie OCTANS insgesamt eine größere Unsicherheit vor. Es sei nicht auszuschließen, dass für Patientinnen und Patienten der Studie OCTANS nach Maßstäben des deutschen Versorgungskontextes im Vergleich zum asiatisch-pazifischen Versorgungskontext teilweise eine ASZT als geeignet eingeschätzt worden wären. Aufgrund der Unsicherheit bezüglich der Nichteignung einer ASZT der Studienpopulation der Studie OCTANS und der damit verbundenen fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ziehe er die Studie OCTANS nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 3.2.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
 - periphere Neuropathie (High Level Term [HLT], schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

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

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^a	Schwere UEs ^{a, b}	Abbruch wegen UEs ^a	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs)	Weitere spezifische UEs ^c
ALCYONE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja
OCTANS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	nein

a. 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. Basalzellkarzinom).

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs).

d. 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

e. Weitere spezifische UEs werden ausschließlich anhand der Studie ALCYONE ausgewählt; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt.

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

Anmerkungen zu Endpunkten

Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben

Mit Amendment 8 des Studienprotokolls vom 02.06.2021 wurde die Anzahl der Ereignisse für die finale Analyse zum Gesamtüberleben von 330 auf 382 Ereignisse erhöht und an dem ursprünglich geplanten Studienende 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten nicht festgehalten (siehe Abschnitt 1.2). Als Grund für die Erhöhung der geplanten Ereigniszahl gibt der pU das Erreichen des medianen Gesamtüberlebens in beiden Behandlungsarmen an. Da für eine finale Studienanalyse das Erreichen des medianen Gesamtüberlebens nicht als zwingend erforderlich angesehen wird, hat der G-BA die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben mit Zensierung aller

Patientinnen und Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen beauftragt, um eine potenzielle Verzerrung durch die nachträgliche Erhöhung der notwendigen Ereigniszahl im Endpunkt Gesamtüberleben für die finale Studienanalyse bewerten zu können.

Der pU legt daher für die Studie ALCYONE für den Endpunkt Gesamtüberleben neben der von ihm für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Auswertung zum finalen Datenschnitt am 23.05.2023 (nach 382 Todesfällen) zusätzlich auch die vom G-BA geforderte ursprünglich geplante finale Analyse nach Eintreten der 330 Ereignissen (siehe Abschnitt 1.2) vor. Gemäß tragenden Gründen zum Beschluss [3,4] vom 02.12.2021 wurden die 330 Ereignisse am 14.10.2021 erreicht.

Die Entscheidung zur Verschiebung der finalen Analyse auf den Zeitpunkt von ca. 382 Todesereignissen im Rahmen des Amendments 8 zum Studienprotokoll erfolgte in Kenntnis der Daten und somit potenziell ergebnisgesteuert. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden sowohl die Ergebnisse der vom G-BA geforderten Sensitivitätsanalyse als auch die finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.05.2023 dargestellt und jeweils in einer Metaanalyse mit den Ergebnissen aus der Studie OCTANS zusammengefasst. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden primär die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach Erreichen der ursprünglich geplanten 330 Ereignisse herangezogen.

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt in seinem Dossier für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem Instrument EORTC QLQ-C30, Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verbesserung bzw. einer erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) zum finalen Datenschnitt vor. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

In der Studie ALCYONE war geplant, Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bis 30 Tage über Therapieende hinaus zu beobachten (siehe Tabelle 8). Bei einer geplanten Behandlung mit 6 Chemotherapiezyklen á 42 Tage (etwa 13,5 Monate) entspricht dies einer maximalen Beobachtungsdauer von etwa 15 Monaten im Vergleichsarm. Aus der Betrachtung der

jeweiligen Kaplan-Meier-Kurve des Kontrollarms der Studie ALCYONE geht hervor, dass beim Endpunkt SUEs 2 Patientinnen oder Patienten und beim Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) 1 Patientin oder 1 Patient berücksichtigt wurden, als hätten sie mehr als 42 Monate unter Beobachtung gestanden. Dies ist nicht plausibel. Auch zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Vergleichsarms für Abbruch wegen UEs (alle Therapiekomponenten) keine Person, die nach 18 Monaten noch unter Risiko stand. Die aufgrund dieser einzelnen Patientinnen und Patienten zustande kommende Schätzung des Medians der Zeit bis Ereignis im Vergleichsarm wird deshalb für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) in Tabelle 15 nicht dargestellt.

Reaktion 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 ALCYONE und OCTANS im elektronischen Prüfbogen (eCRF) als Ereignis im Zusammenhang mit der Infusion von Daratumumab dokumentiert. Da jedoch im Vergleichsarm keine Placebo-Infusion verabreicht wurde, können Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion im Vergleichsarm auch nicht auftreten. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen ist somit anhand dieses Endpunkts nicht möglich.

Die dem Endpunkt Reaktion 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 I Anhang C). Sofern sich bei diesen spezifischen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt und die in I Anhang D 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).

Weitere spezifische UEs

Der pU legt im Dossier auf SOC- und PT-Ebene Ereigniszeitanalysen für UEs, SUEs und schwere UEs getrennt für die Studien ALCYONE und OCTANS vor. Metaanalysen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen auf SOC- und PT-Ebene liegen hingegen nicht vor. Eigene Metaanalysen können nicht vollumfänglich berechnet werden, da für ca. 1 Drittel der

potenziell relevanten weiteren spezifischen UEs für eine der beiden Studien keine Ereigniszeitanalyse vorliegt. Zudem liegen für Endpunkte mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm (z. B. die PTs Bronchitis, Brustkorbbeschwerden oder Schüttelfrost in der Studie OCTANS) weder Angaben zur Effektschätzung noch zur statistischen Signifikanz vor. Die statistische Signifikanz der Ereigniszeitanalysen kann mit dem Log-Rang-Test bewertet werden. Eine Möglichkeit, Punkt- und Intervallschätzung zu erhalten bietet die Firth-Korrektur zum Cox-Modell [41-44] in Kombination mit Profile-Likelihood-Methoden für die 95 %-Konfidenzintervalle.

Da eine Metaanalyse für die weiteren spezifischen UEs auf Basis der vorliegenden Angaben nicht möglich ist, werden näherungsweise die weiteren spezifischen UEs der Studie ALCYONE betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies erscheint in der vorliegenden Datensituation gerechtfertigt, da hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sich durch Hinzunahme der Ergebnisse der Studie OCTANS wesentlich andere oder weitere relevante spezifische UEs zum Vor- oder Nachteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison ergeben würden (vergleiche I Anhang D.1 und I Anhang D.2).

Die Ereignisse im PT COVID-19 sind nicht zur Ableitung einer Aussage geeignet, da diese aufgrund des späten Auftretens der Pandemie im Studienverlauf und der deutlich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausschließlich in diesem erhoben wurden.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUES	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs)	Weitere spezifische UEs ^{a, b}	
ALCYONE	N	H ^c	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^e	H ^e	H ^{d, e}	– ^f	H ^{d, e}	H ^{d, e}	
OCTANS	N	H ^c	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^e	H ^e	H ^{d, e}	– ^f	H ^{d, e}	– ^g	

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs).
 c. aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien
 d. fehlende Verblindung bei subjektivem Endpunkt bzw. subjektiver Endpunkterhebung; gilt bei den weiteren spezifischen UEs für die Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs).
 e. verkürzte Beobachtungsdauer aus potentiell informativen Gründen
 f. 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 I 4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung.
 g. Weitere spezifische UEs werden ausschließlich anhand der Studie ALCYONE ausgewählt. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

Alle zur Ableitung des Zusatznutzens geeigneten Ergebnisse weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird hauptsächlich wegen des sehr geringen Einsatzes von Daratumumab bei den verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm als hoch eingestuft (siehe Folgetherapien im Abschnitt I 3.2).

Die Beobachtungsdauern aller anderen Endpunkte sind durch potenziell informative Gründe verkürzt und die Ergebnisse daher potenziell hoch verzerrt. Die Erhebung von Fragebogen war an die Krankheitsprogression gekoppelt, die Erhebung von Nebenwirkungsereignissen an das

Behandlungsende (siehe Tabelle 8). Damit beruhen auch die Effektschätzungen zu Nebenwirkungen ausschließlich auf Daten aus etwa den ersten 14 Monaten der beiden Studien, wohingegen beispielsweise die medianen Beobachtungsdauern des Gesamtüberlebens etwa 85 Monate (ALCYONE) und etwa 40 Monate (OCTANS) betragen (siehe Tabelle 10). Alle Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten bzw. Endpunkten mit subjektiver Endpunkterhebung wie die durch Fragebogen erhobenen Endpunkte, der Endpunkt Abbruch wegen UEs und das spezifische UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) haben auch wegen des unverblindeten Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkten können auf Einzelstudienbene maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich unter Berücksichtigung der beschriebenen gravierenden Mängel bei den verabreichten Folgetherapien (siehe Abschnitt I 3.2) zusätzlich, dass der beobachtete Effekt in der vorliegenden Datensituation als nicht quantifizierbar angesehen wird. Bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ALCYONE und OCTANS sind grundsätzlich maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ableitbar. Aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Gründe, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext einschränken, ist die Aussagesicherheit allerdings reduziert. Insgesamt können bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ALCYONE und OCTANS somit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison mit Bortezomib + Melphalan + Prednison bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Es werden die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien ALCYONE und OCTANS herangezogen.

Die Abbildung zur selbst berechneten Metaanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben befindet sich in I Anhang B. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien sind in I Anhang C dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in I Anhang D.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben, ursprünglich geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben der Studie ALCYONE ^b					
ALCYONE	350	n. e. 143 (40,9)	356	53,59 [46,32; 60,91] 187 (52,5)	0,66 [0,53; 0,82]; < 0,001 ^c
OCTANS	146	n. e. [54,67; n. b.] 33 (22,6)	74	n. e. [41,49; n. b.] 23 (31,1)	0,60 [0,35; 1,03]; 0,060 ^c
Gesamt					0,65 [0,53; 0,80]; < 0,001 ^d
Gesamtüberleben, finale Analyse zum Gesamtüberleben der Studie ALCYONE ^e					
ALCYONE	350	82,96 [72,48; n. b.] 172 (49,1)	356	53,59 [46,32; 60,91] 217 (61,0)	0,65 [0,53; 0,80]; < 0,001 ^c
OCTANS	146	n. e. [54,67; n. b.] 33 (22,6)	74	n. e. [41,49; n. b.] 23 (31,1)	0,60 [0,35; 1,03]; 0,060 ^c
Gesamt					0,64 [0,53; 0,78]; < 0,001 ^f
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)					
Fatigue					
ALCYONE	350	45,93 [24,05; 68,83] 137 (39,1)	356	17,05 [11,60; 33,38] 135 (37,9)	0,78 [0,61; 1,00]; 0,049
OCTANS	146	17,97 [8,41; 34,86] 74 (50,7)	74	8,80 [5,55; n. b.] 34 (45,9)	0,71 [0,46; 1,09]; 0,117
Gesamt					0,76 [0,61; 0,94]; 0,013 ^f

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Übelkeit und Erbrechen					
ALCYONE	350	77,31 [59,40; n. b.] 109 (31,1)	356	n. e. [33,74; n. b.] 95 (26,7)	0,87 [0,66; 1,16]; 0,344
OCTANS	146	51,19 [33,02; n. b.] 49 (33,6)	74	n. b. [21,78; n. b.] 16 (21,6)	1,18 [0,65; 2,14]; 0,588
Gesamt					0,92 [0,71; 1,19]; 0,521 ^f
Schmerzen					
ALCYONE	350	79,47 [44,65; n. b.] 118 (33,7)	356	33,38 [18,14; 39,88] 116 (32,6)	0,75 [0,57; 0,98]; 0,033
OCTANS	146	44,09 [18,20; n. b.] 62 (42,5)	74	27,43 [11,14; n. b.] 25 (33,8)	1,01 [0,62; 1,64]; 0,966
Gesamt					0,80 [0,64; 1,02]; 0,072 ^f
Dyspnoe					
ALCYONE	350	58,32 [34,56; n. b.] 125 (35,7)	356	n. e. [33,64; n. b.] 91 (25,6)	1,07 [0,81; 1,41]; 0,623
OCTANS	146	n. e. [33,71; n. b.] 51 (34,9)	74	n. b. [21,55; n. b.] 18 (24,3)	1,21 [0,69; 2,10]; 0,502
Gesamt					1,10 [0,86; 1,41]; 0,467 ^f
Schlaflosigkeit					
ALCYONE	350	44,16 [31,38; 63,05] 132 (37,7)	356	45,67 [25,10; n. b.] 111 (31,2)	0,90 [0,69; 1,16]; 0,410
OCTANS	146	n. e. [17,35; n. b.] 59 (40,4)	74	17,51 [11,11; n. b.] 29 (39,2)	0,82 [0,52; 1,30]; 0,409
Gesamt					0,88 [0,70; 1,10]; 0,267 ^f

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Appetitverlust					
ALCYONE	350	n. e. [36,01; n. b.] 116 (33,1)	356	55,13 [34,59; n. b.] 93 (26,1)	0,98 [0,74; 1,30]; 0,896
OCTANS	146	49,54 [33,02; n. b.] 51 (34,9)	74	n. e. [11,11; n. b.] 23 (31,1)	0,84 [0,51; 1,39]; 0,488
Gesamt					0,94 [0,74; 1,21]; 0,648 ^f
Verstopfung					
ALCYONE	350	n. b. [52,96; n. b.] 108 (30,9)	356	n. e. [39,88; n. b.] 92 (25,8)	0,88 [0,66; 1,18]; 0,394
OCTANS	146	n. e. [32,89; n. b.] 48 (32,9)	74	24,02 [22,05; n. b.] 21 (28,4)	0,85 [0,50; 1,45]; 0,548
Gesamt					0,87 [0,68; 1,13]; 0,297 ^f
Diarrhö					
ALCYONE	350	n. e. [62,39; n. b.] 104 (29,7)	356	n. e. 81 (22,8)	0,96 [0,71; 1,30]; 0,806
OCTANS	146	n. e. [33,68; n. b.] 47 (32,2)	74	n. e. [22,05; n. b.] 15 (20,3)	1,07 [0,58; 1,97]; 0,827
Gesamt					0,98 [0,75; 1,29]; 0,888 ^f
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^b)					
ALCYONE	350	n. e. 72 (20,6)	356	n. e. [55,79; n. b.] 67 (18,8)	0,81 [0,57; 1,14]; 0,217 ^c
OCTANS	146	n. e. 37 (25,3)	74	n. e. [32,85; n. b.] 13 (17,6)	1,00 [0,52; 1,91]; 0,995 ^c
Gesamt					0,85 [0,62; 1,15]; 0,293 ^f

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ⁱ					
globaler Gesundheitsstatus					
ALCYONE	350	85,78 [68,83; n. b.] 105 (30,0)	356	44,45 [29,44; 66,89] 106 (29,8)	0,72 [0,55; 0,95]; 0,023
OCTANS	146	44,09 [32,72; n. b.] 51 (34,9)	74	27,43 [22,05; n. b.] 22 (29,7)	0,78 [0,47; 1,31]; 0,354
Gesamt					0,73 [0,58; 0,93]; 0,012 ^f
körperliche Funktion					
ALCYONE	350	n. e. [61,08; n. b.] 102 (29,1)	356	39,88 [32,66; n. b.] 98 (27,5)	0,76 [0,57; 1,01]; 0,063
OCTANS	146	44,09 [32,92; n. b.] 51 (34,9)	74	n. e. [18,37; n. b.] 19 (25,7)	1,08 [0,63; 1,85]; 0,791
Gesamt					0,82 [0,64; 1,06]; 0,126 ^f
Rollenfunktion					
ALCYONE	350	45,90 [28,06; 62,23] 134 (38,3)	356	25,04 [16,85; 39,88] 126 (35,4)	0,83 [0,64; 1,06]; 0,138
OCTANS	146	n. e. [33,68; n. b.] 54 (37,0)	74	27,43 [8,80; n. b.] 27 (36,5)	0,71 [0,43; 1,15]; 0,162
Gesamt					0,80 [0,64; 1,01]; 0,056 ^f
emotionale Funktion					
ALCYONE	350	n. b. [60,62; n. b.] 100 (28,6)	356	55,79 [45,67; n. b.] 79 (22,2)	0,89 [0,65; 1,21]; 0,451
OCTANS	146	n. e. [33,71; n. b.] 45 (30,8)	74	n. e. 15 (20,3)	1,01 [0,55; 1,85]; 0,972
Gesamt					0,91 [0,69; 1,20]; 0,522 ^f

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
kognitive Funktion					
ALCYONE	350	22,67 [11,50; 31,84] 166 (47,4)	356	23,36 [11,76; 25,10] 134 (37,6)	0,98 [0,77; 1,25]; 0,863
OCTANS	146	16,62 [8,77; 28,35] 76 (52,1)	74	20,37 [8,35; n. b.] 29 (39,2)	0,98 [0,63; 1,53]; 0,948
Gesamt					0,98 [0,79; 1,21]; 0,852 ^f
soziale Funktion					
ALCYONE	350	60,35 [28,02; n. b.] 131 (37,4)	356	34,30 [17,91; 61,01] 114 (32,0)	0,89 [0,69; 1,16]; 0,388
OCTANS	146	21,88 [11,24; 33,61] 71 (48,6)	74	21,52 [8,35; n. b.] 28 (37,8)	0,90 [0,57; 1,43]; 0,667
Gesamt					0,89 [0,71; 1,12]; 0,324 ^f
Nebenwirkungenⁱ					
UEs (ergänzend dargestellt)					
ALCYONE	346	0,20 [0,13; 0,26] 338 (97,7)	354	0,26 [0,26; 0,33] 342 (96,6)	–
OCTANS	144	0,03 [0,03; 0,07] 144 (100,0)	71	0,16 [0,10; 0,20] 71 (100,0)	–
SUEs					
ALCYONE	346	35,91 [23,46; 52,27] 186 (53,8)	354	– ^k 117 (33,1)	1,17 [0,91; 1,50]; 0,216
OCTANS	144	20,96 [10,64; n. b.] 75 (52,1)	71	n. b. [n. b.; n. b.] 28 (39,4)	1,12 [0,72; 1,75]; 0,620
Gesamt					1,16 [0,93; 1,44]; 0,187 ^f

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
schwere UEs ^l					
ALCYONE	346	0,61 [0,49; 0,95] 291 (84,1)	354	0,95 [0,72; 1,08] 277 (78,2)	1,07 [0,90; 1,27]; 0,459
OCTANS	144	0,38 [0,26; 0,46] 133 (92,4)	71	0,66 [0,33; 0,82] 61 (85,9)	1,32 [0,96; 1,82]; 0,084
Gesamt					1,12 [0,96; 1,31]; 0,138 ^f
Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente)					
ALCYONE	346	n. e. 46 (13,3)	354	– ^k 40 (11,3)	0,81 [0,51; 1,29]; 0,382
OCTANS	144	n. e. 20 (13,9)	71	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (8,5)	1,38 [0,55; 3,51]; 0,495
Gesamt					0,90 [0,60; 1,36]; 0,623 ^f
Spezifische UEs					
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion					
ALCYONE	keine geeigneten Daten ^m				
OCTANS					
periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs)					
ALCYONE	346	n. e. 10 (2,9)	354	n. e. 18 (5,1)	0,55 [0,25; 1,19]; 0,128
OCTANS	144	n. e. 5 (3,5)	71	n. e. 2 (2,8)	1,09 [0,21; 5,66]; 0,919
Gesamt					0,62 [0,31; 1,26]; 0,189
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)					
ALCYONE	346	n. e. [76,52; n. b.] 108 (31,2)	354	– ^k 53 (15,0)	1,43 [1,002; 2,04]; 0,048
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)					
ALCYONE	346	n. e. 32 (9,2)	354	n. e. 8 (2,3)	2,38 [1,04; 5,44]; 0,040

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)					
ALCYONE	346	47,77 [31,08; n. b.] 154 (44,5)	354	n. e. 74 (20,9)	1,94 [1,45; 2,60]; p < 0,001
<p>a. HR, KI und p-Wert: Cox Proportional Hazard-Modell, stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), bei der Studie ALCYONE außerdem nach Region (Europa vs. andere).</p> <p>b. Unter Berücksichtigung der ursprünglich geplanten Analyse nach 330 Todesereignissen in der Studie ALCYONE. Gemäß tragenden Gründen zum Beschluss [3,4] vom 02.12.2021, wurden die 330 Ereignisse am 14.10.2021 erreicht.</p> <p>c. p-Wert: Log-Rang-Test, stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), bei der Studie ALCYONE außerdem nach Region (Europa vs. andere).</p> <p>d. eigene Berechnung einer FEM-Metaanalyse</p> <p>e. Unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts der Studie ALCYONE nach ca. 382 Todesereignissen (Datenschnitt am 31.05.2023)</p> <p>f. FEM-Metaanalyse des pU auf Grundlage der aggregierten Effektschätzungen der Studien ALCYONE und OCTANS</p> <p>g. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>i. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>j. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das HR nur etwa die ersten 14 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>k. keine plausiblen Angaben (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>l. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>m. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FEM: Modell mit gemeinsamem Effekt (fixed effect metaanalysis); 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</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.1| 3.2 und I 4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Metaanalyse zur ursprünglich geplanten finalen Analyse zum Gesamtüberleben nach 330 Ereignissen (für Nutzenbewertung maßgeblich, siehe Abschnitt I 4.1) als auch in der Metaanalyse zur finalen Analyse zum Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue

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

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Es ergibt sich für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

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

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Reaktion 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 I 4.1). Die der Reaktion 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 + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Periphere Neuropathie (schwere UEs)

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) zeigt sich in der Studie ALCYONE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

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

Die Studien ALCYONE und OCTANS sind für die vorliegende Fragestellung relevant. Allerdings sind die Ergebnisse bezüglich der eingeschlossenen Population (Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT nicht geeignet ist) und hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt I 3.2). Für nachgeordnete Subgruppenanalysen ergibt sich insbesondere hinsichtlich der eingeschlossenen Populationen eine zusätzliche Unsicherheit: es ist nicht bekannt, wie sich Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT noch geeignet ist, auf mögliche Subgruppen verteilen und inwiefern es dadurch zu einer Verzerrung der Subgruppenergebnisse kommen würde. Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen werden daher als nicht interpretierbar eingeschätzt und es werden für die vorliegende Nutzenbewertung keine Subgruppenanalysen herangezogen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [35].

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

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

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

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

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

Fatigue

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan+ Prednison vs. Bortezomib + Melphalan+ Prednison Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) ^a Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben (Berücksichtigung der ursprünglich geplanten Analyse der Studie ALCYONE)	n. e. vs. n. e.–53,59 HR: 0,65 [0,53; 0,80] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^d
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	17,97–45,93 vs. 8,80–17,05 HR: 0,76 [0,61; 0,94] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Übelkeit und Erbrechen	51,19–77,31 vs. n. b.–n. e. HR: 0,92 [0,71; 1,19] p = 0,521	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	44,09–79,47 vs. 27,43–33,38 HR: 0,80 [0,64; 1,02] p = 0,072	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	n. e.–58,32 vs. n. b.–n. e. HR: 1,10 [0,86; 1,41] p = 0,467	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n. e.–44,16 vs. 17,51–45,67 HR: 0,88 [0,70; 1,10] p = 0,267	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	49,54–n. e. vs. n. e.–55,13 HR: 0,94 [0,74; 1,21] p = 0,648	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	n. b.–n. e. vs. 24,02–n. e. HR: 0,87 [0,68; 1,13] p = 0,297	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan+ Prednison vs. Bortezomib + Melphalan+ Prednison Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate)^a Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Diarrhö	n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,75; 1,29] p = 0,888	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)		
EQ-5D VAS	n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,62; 1,15] p = 0,293	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitsstatus	44,09–85,78 vs. 27,43–44,45 HR: 0,73 [0,58; 0,93] p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
körperliche Funktion	44,09–n. e. vs. n. e.–39,88 HR: 0,82 [0,64; 1,06] p = 0,126	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	45,09–n. e. vs. 25,04–27,43 HR: 0,80 [0,64; 1,01] p = 0,056	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	n. b.–n. e. vs. 55,79–n. e. HR: 0,91 [0,69; 1,20] p = 0,522	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	16,62–22,67 vs. 20,37–23,36 HR: 0,98 [0,79; 1,21] p = 0,852	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	21,88–60,35 vs. 21,52–34,30 HR: 0,89 [0,71; 1,12] p = 0,324	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen^f		
SUEs	20,96–35,91 vs. n. b. HR: 1,16 [0,93; 1,44] p = 0,187	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan+ Prednison vs. Bortezomib + Melphalan+ Prednison Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate)^a Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
schwere UEs	0,38–0,61 vs. 0,66–0,95 HR: 1,12 [0,96; 1,31] p = 0,138	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente)	n. e. vs. n. b. HR: 0,90 [0,60; 1,36] p = 0,623	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
periphere Neuropathie (HLT, schweres UE)	n. e. vs. n. e. HR: 0,62 [0,31; 1,26] p = 0,189	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE) ^g	n. e. vs. – HR: 1,43 [1,002; 2,04] HR: 0,70 [0,49; 0,998] ^h p = 0,048 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Gefäßerkrankungen (SOC, schweres UE) ^g	n. e. vs. n. e. HR: 2,38 [1,04; 5,44] HR: 0,42 [0,18; 0,96] ^h p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE) ^g	47,77. vs. n. e. HR: 1,94 [1,45; 2,60] HR: 0,52 [0,38; 0,69] ^h p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan+ Prednison vs. Bortezomib + Melphalan+ Prednison Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate)^a Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
<p>a. minimale und maximale Mediane der Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2 und I 4.2</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das HR nur etwa die ersten 14 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>g. Das Ergebnis beruht auf nur 1 Studie (ALCYONE).</p> <p>h. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; 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>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ■ Gesamtüberleben Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: ■ globaler Gesundheitsstatus: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ Gefäßerkrankungen (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sowie für den globalen Gesundheitsstatus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Diesen positiven Effekten stehen negative Effekte ausschließlich für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen entgegen: Für die spezifischen UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Gefäßerkrankungen ergeben sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit einem geringen Ausmaß. Für das spezifische UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ist hingegen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaß zu verzeichnen. Die negativen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich maximal 30 Tagen). Hinzu kommt, dass spezifische UEs nur anhand der Ergebnisse aus der Studie ALCYONE ausgewählt werden

konnten (siehe Abschnitt I 4.1). Es ist somit nicht auszuschließen, dass bei einer metanalytischen Zusammenfassung das Ausmaß der ausgewählten spezifischen UEs abweichen könnte.

Die negativen Effekte bei den spezifischen UEs stellen die positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtüberleben und globaler Gesundheitsstatus nicht gänzlich infrage. Der Zusatznutzen wird als nicht quantifizierbar eingestuft.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison.

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

Tabelle 18: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie^b) 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studie ALCYONE einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 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: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) [online]. 2019 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) [online]. 2019 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) [online]. 2021 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8080/2021-12-02_AM-RL_XII_Daratumumab_D-403_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) [online]. 2021 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5161/2021-12-02_AM-RL_XII_Daratumumab_D-403_BAnz.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) [online]. 2023 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9205/2023-01-19_AM-RL-XII_Daratumumab_D-403_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) [online]. 2023 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5829/2023-01-19_AM-RL-XII_Daratumumab_D-403_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
8. Janssen Research & Development. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy; study 54767414MMY3007; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2017.
9. Janssen Research & Development. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy; study 54767414MMY3007; Abbreviated Final Overall Survival Analysis Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
10. Janssen Research & Development. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy; study 54767414MMY3007; 120-Day Safety Update [unveröffentlicht]. 2018.

11. Janssen Research & Development. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy; study 54767414MMY3007; Interim Analysis 3 (200 OS Events) [unveröffentlicht]. 2019.
12. Janssen Research & Development. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy; study 54767414MMY3007; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
13. Janssen-Cilag International. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated [online]. [Zugriff: 14.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88.
14. Janssen Research & Development. A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma [online]. 2023 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02195479>.
15. European Medicines Agency. Darzalex; Assessment report [online]. 2018 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
16. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2018; 378(6): 518-528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678>.
17. Janssen Research & Development. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific region); study 54767414MMY3011; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
18. Janssen Research & Development. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific region); study 54767414MMY3011; Abbreviated Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.

19. Janssen Research & Development. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific region); study 54767414MMY3011; Abbreviated Final Analysis Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
20. Janssen Research & Development. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific region); study 54767414MMY3011; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
21. Janssen Research & Development. A Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region) [online]. 2023 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03217812>.
22. Fu W, Bang SM, Huang H et al. Bortezomib, Melphalan, and Prednisone With or Without Daratumumab in Transplant-ineligible Asian Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The Phase 3 OCTANS Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2023; 23(6): 446-455.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.02.009>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-66_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom); Addendum zum Auftrag A18-66 [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-16_daratumumab_addendum-zum-auftrag-a18-66_v1-0.pdf.
25. Janssen. DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Janssen. DARZALEX 1800 mg Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Pfizer. Bortezomib Hospira 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

28. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger). *Ann Oncol* 2021; 32(3): 309-322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>.
29. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 018/035OL [online]. 2022 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>.
30. Cowan AJ, Baldomero H, Atsuta Y et al. The Global State of Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma: An Analysis of the Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation Database and the Global Burden of Disease Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(12): 2372-2377. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.08.018>.
31. Xu LP, Lu PH, Wu DP et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2019: a report from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(12): 2940-2947. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01431-6>.
32. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(7): 1651-1664. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01227-8>.
33. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years - Appendix. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(7): 1651-1664. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01227-8>.
34. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Fallzahlen. Jahre 2004-2019 [online]. 2022 [Zugriff: 19.09.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Daratumumab: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/744/#stellungennahmen>.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason)) [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8817/2022-09-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-812_TrG.pdf.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason)) [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5614/2022-09-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-812_BAnz.pdf.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): 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: 15.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf.

40. 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: 15.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.

41. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression. *Biometrics* 2001; 57(1): 114-119. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2001.00114.x>.

42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-34_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

43. Schulz A, Skipka G, Beckmann L. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part II): current and possible future strategies for time to event analyses and zero events [online]. 2023 [Zugriff: 26.01.2024]. URL:

<https://www.egms.de/static/en/meetings/gmds2023/23gmds079.shtml>.

44. Beckmann L, Skipka G, Schulz A. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part I): Firth correction for Cox models in the case of zero events [online]. 2023 [Zugriff: 26.01.2024]. URL: <https://cen2023.github.io/home/data/ConferenceBook%201.1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Daratumumab

1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
(multiple myeloma AND ((daratumumab OR humax-CD38) AND (bortezomib OR LDP-341))) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(multiple myeloma) AND ((daratumumab* OR humax-CD38 OR humaxCD38 OR (humax CD38)) AND (bortezomib* OR LDP-341 OR LDP341 OR (LDP 341)))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

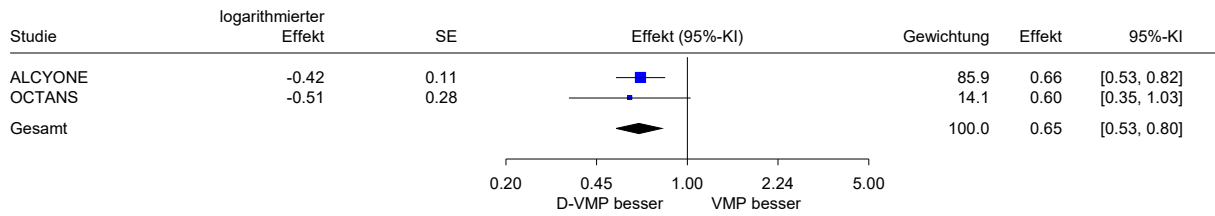
Suchstrategie
(multiple myeloma) AND ((daratumumab OR humax-CD38 OR humaxCD38 OR humax CD38) AND (bortezomib OR LDP-341 OR LDP341 OR LDP 341))

I Anhang B Forest Plots zu eigenen Berechnungen

I Anhang B.1 Gesamtüberleben

D-VMP vs. VMP
Gesamtüberleben

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



D-VMP: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison; VMP: Bortezomib + Melphalan + Prednison

Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesamtüberleben, Effektmaß HR, Studien ALCYONE (330 Ereignisse) und OCTANS

I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten

I Anhang C.1 Studie ALCYONE

I Anhang C.1.1 Mortalität

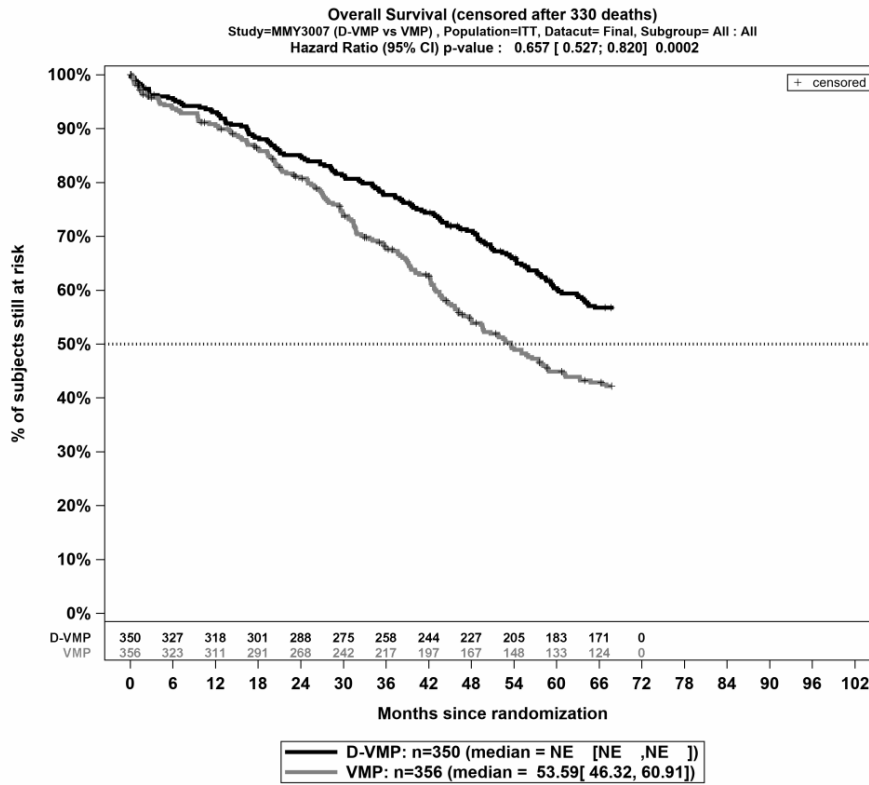


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie ALCYONE, 330 Ereignisse)

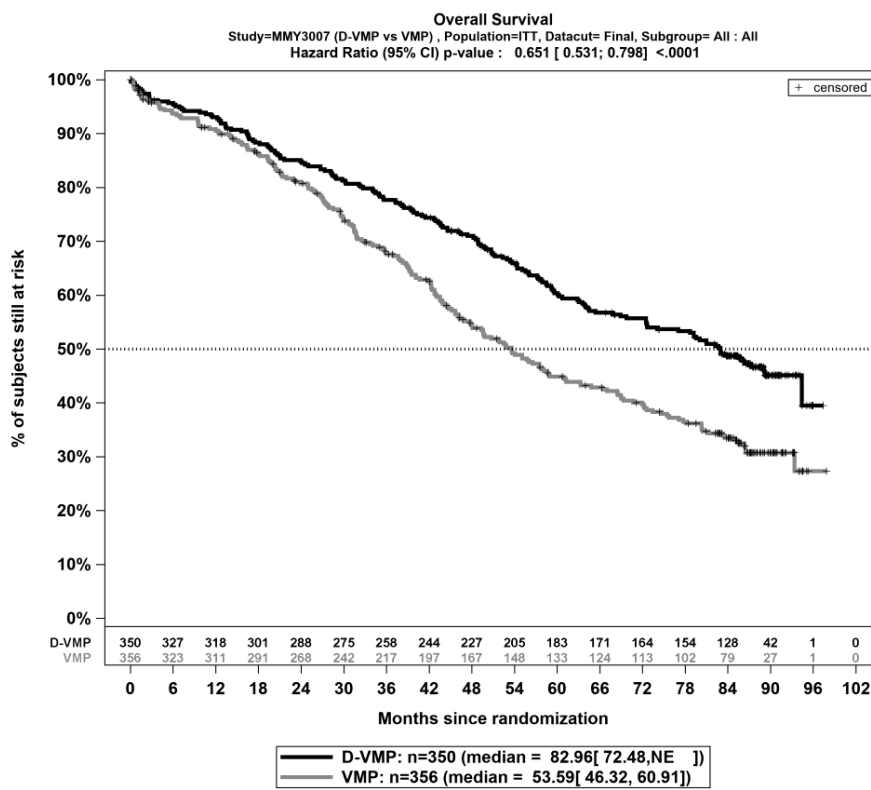


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

I Anhang C.1.2 Morbidität

I Anhang C.1.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

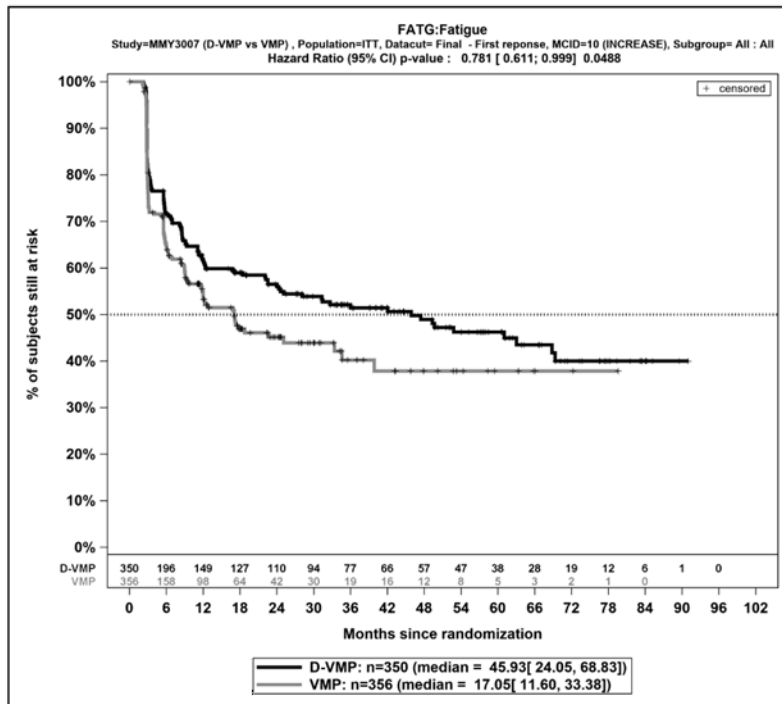


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

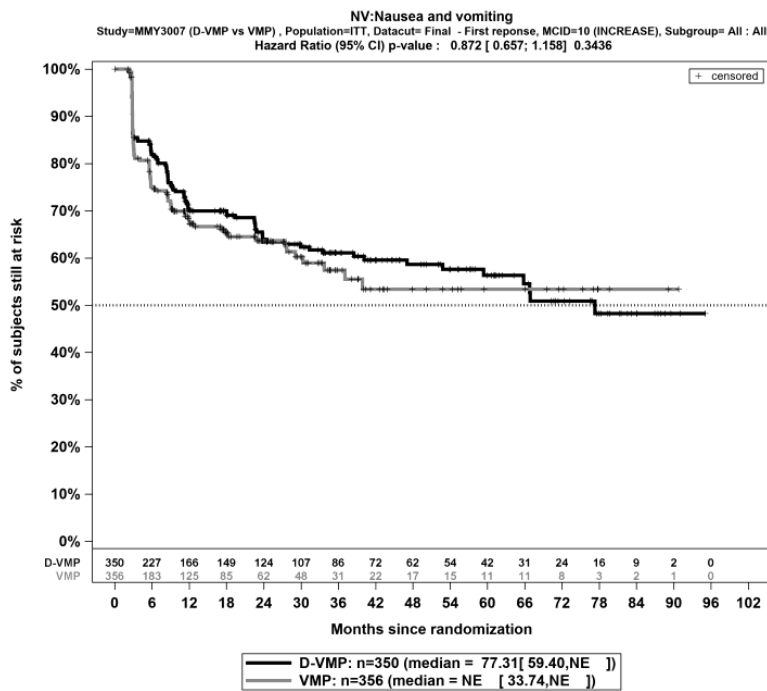


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

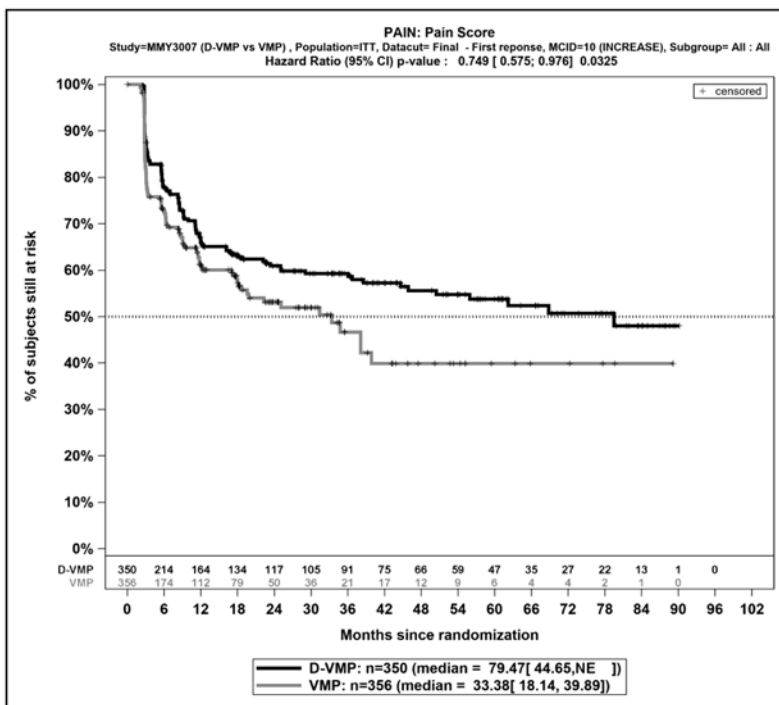


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

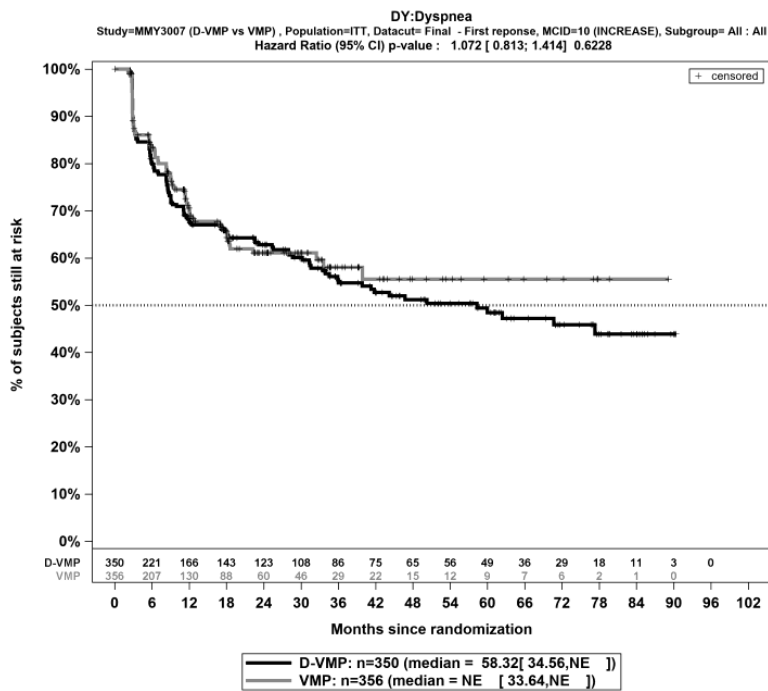


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

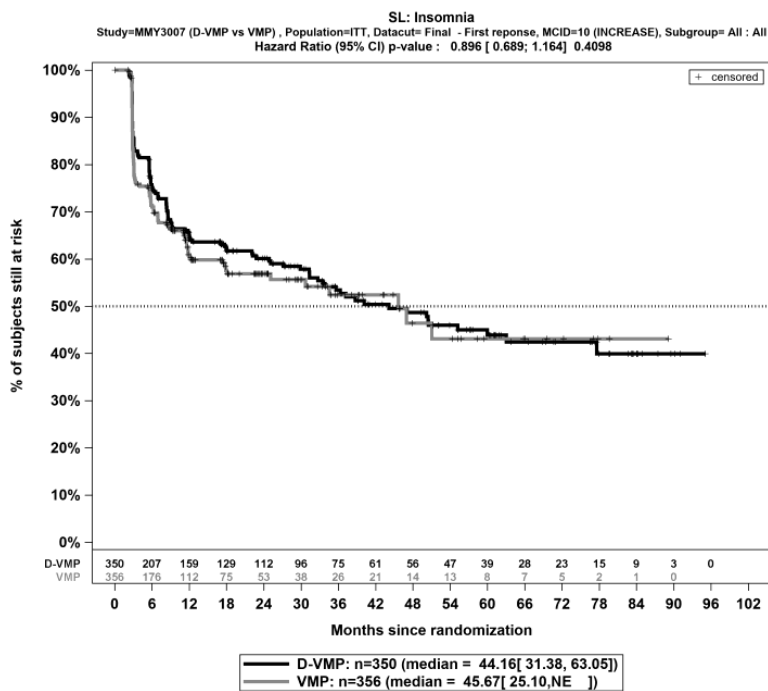


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

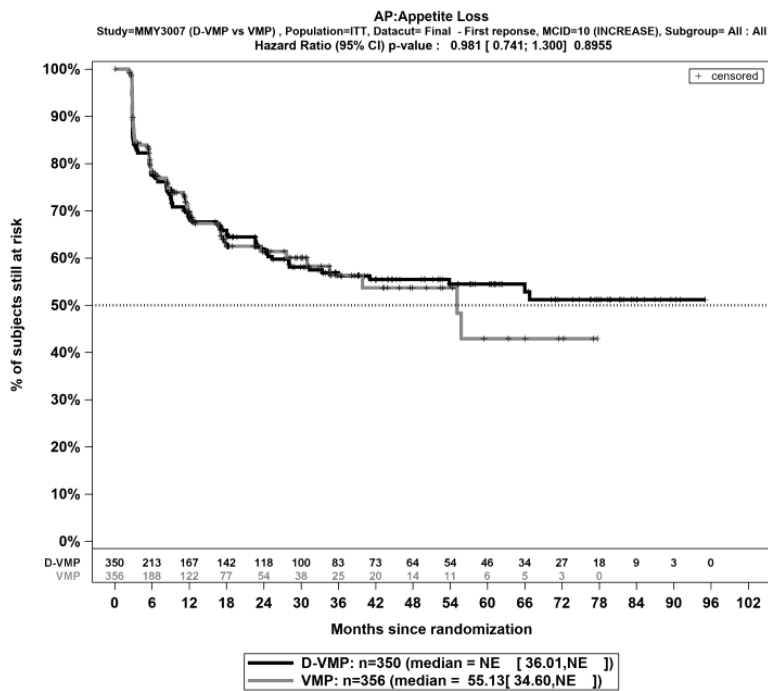


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

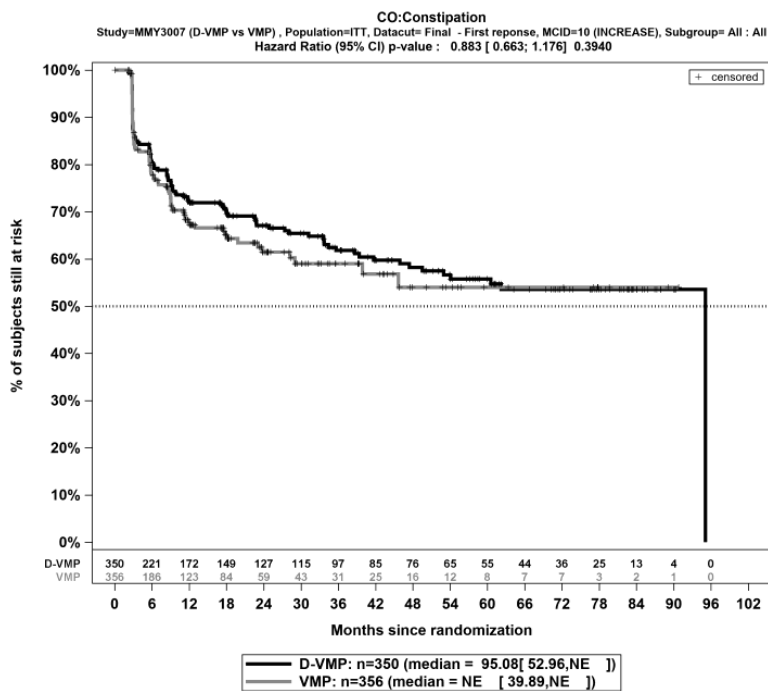


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

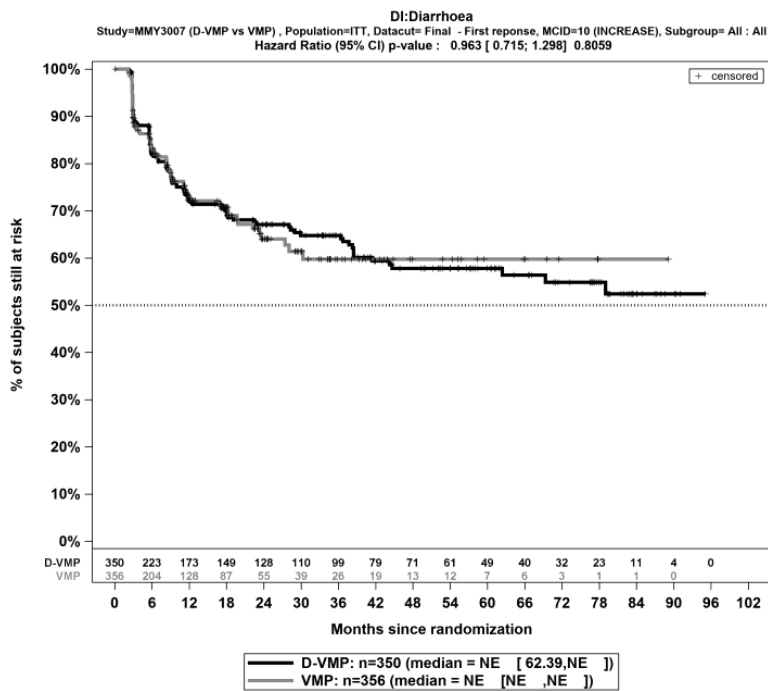


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

I Anhang C.1.2.2 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

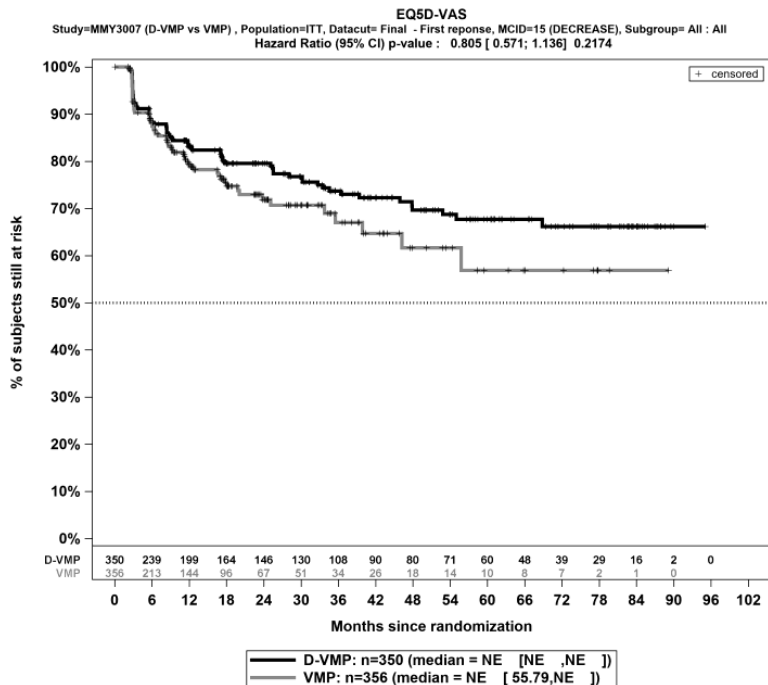


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

I Anhang C.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

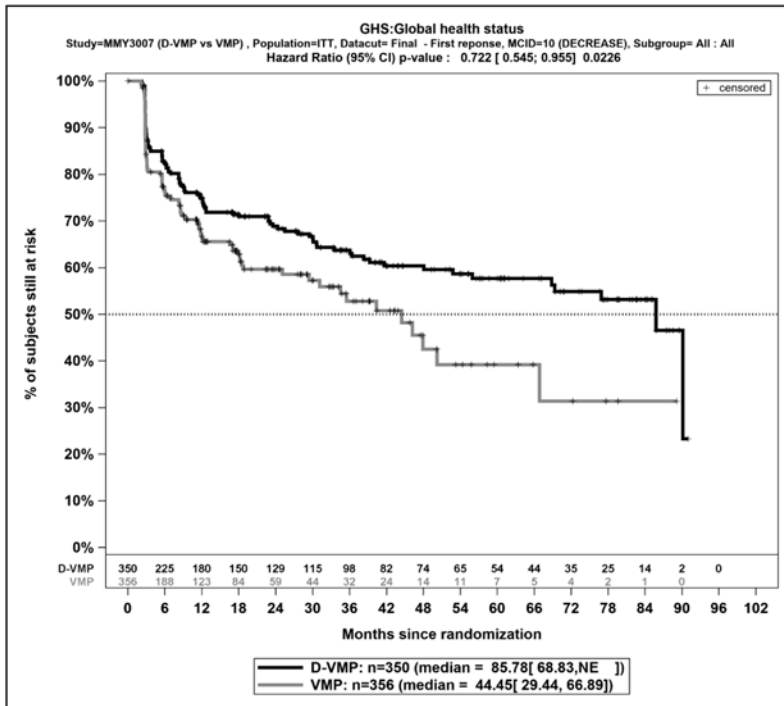


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

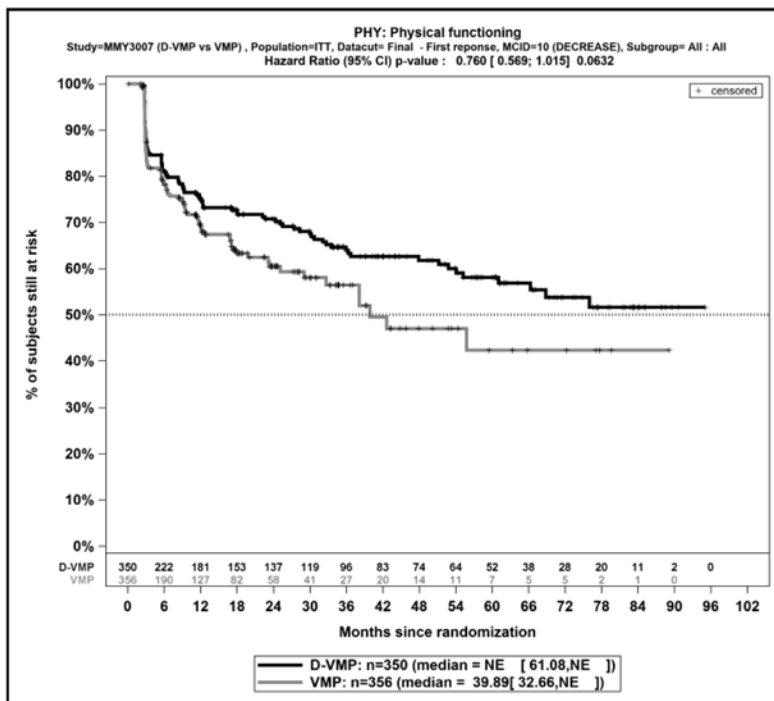


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

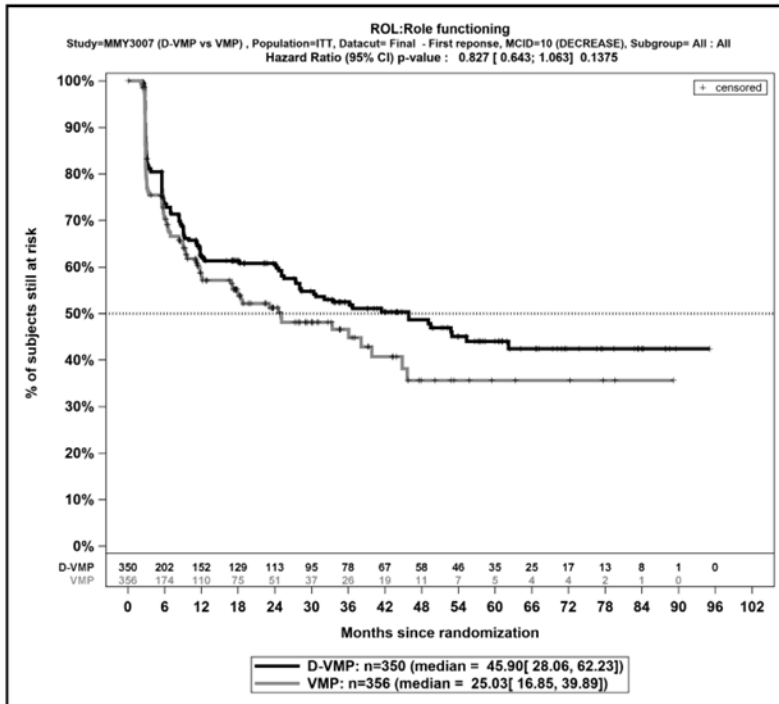


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

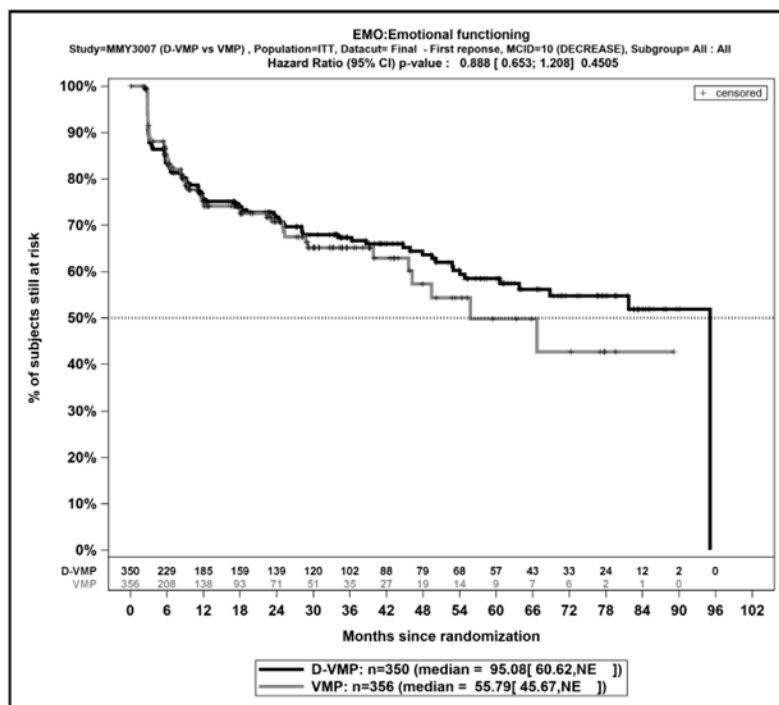


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

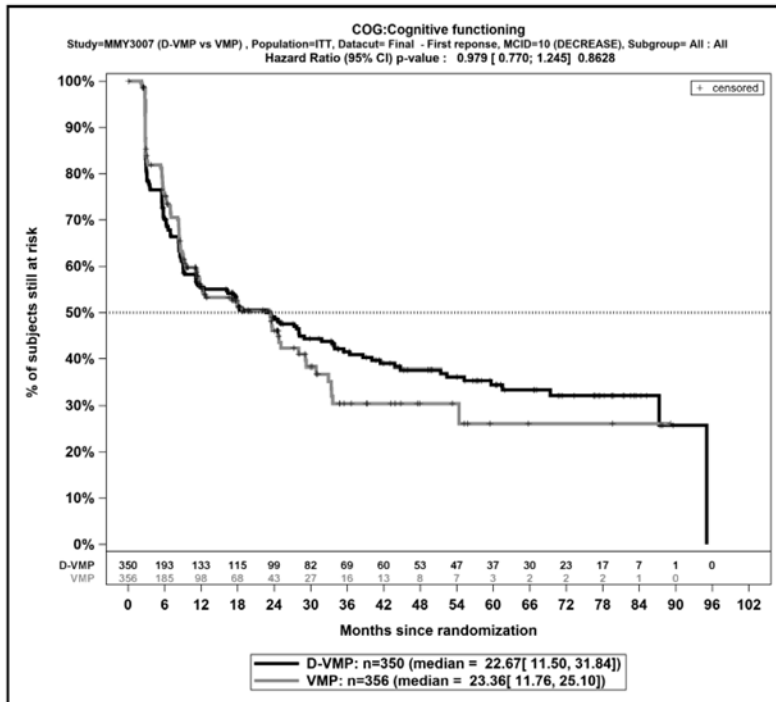


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

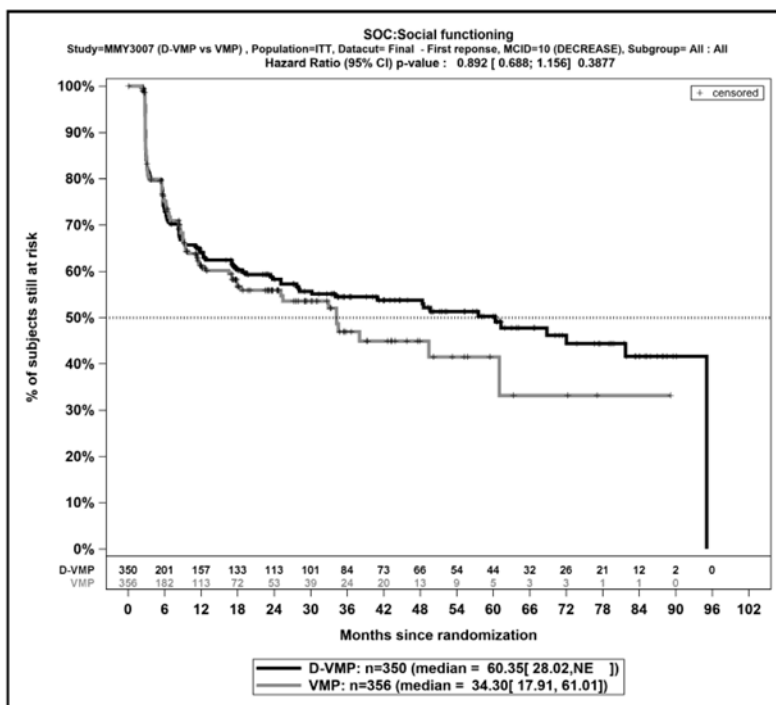


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

I Anhang C.1.4 Nebenwirkungen

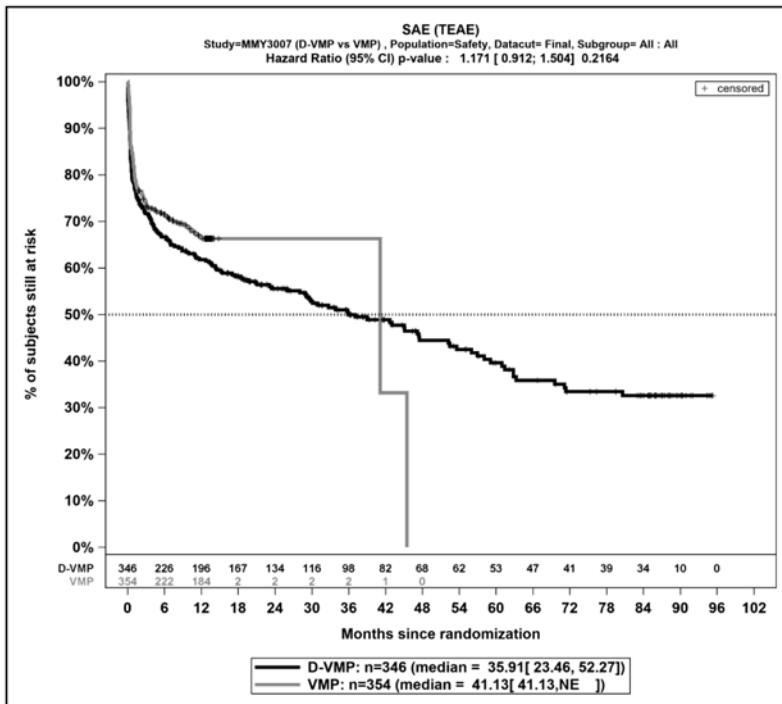


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

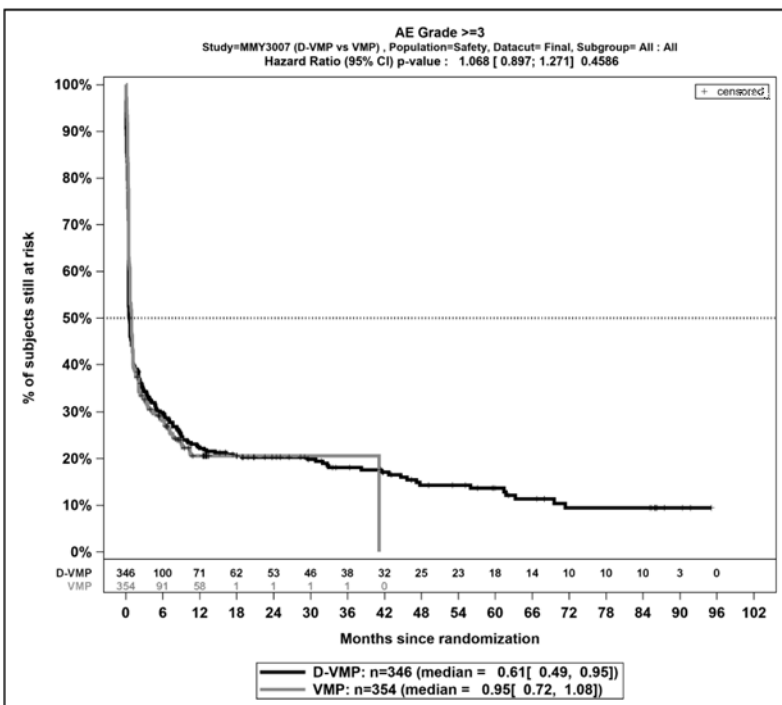


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

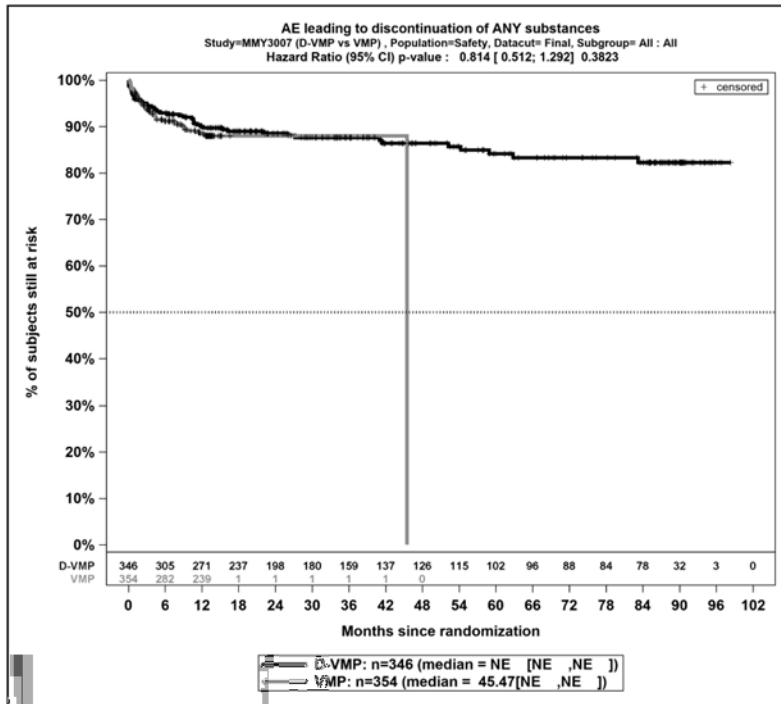


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

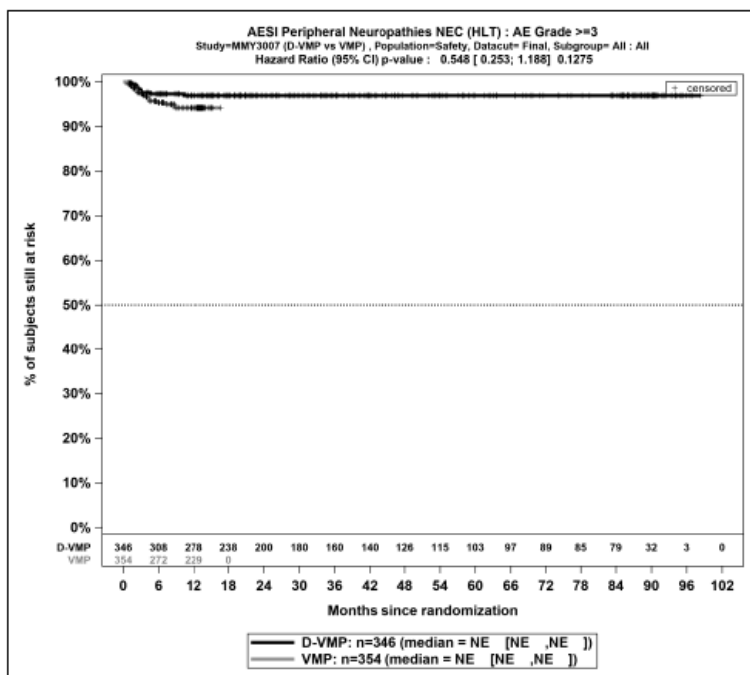


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

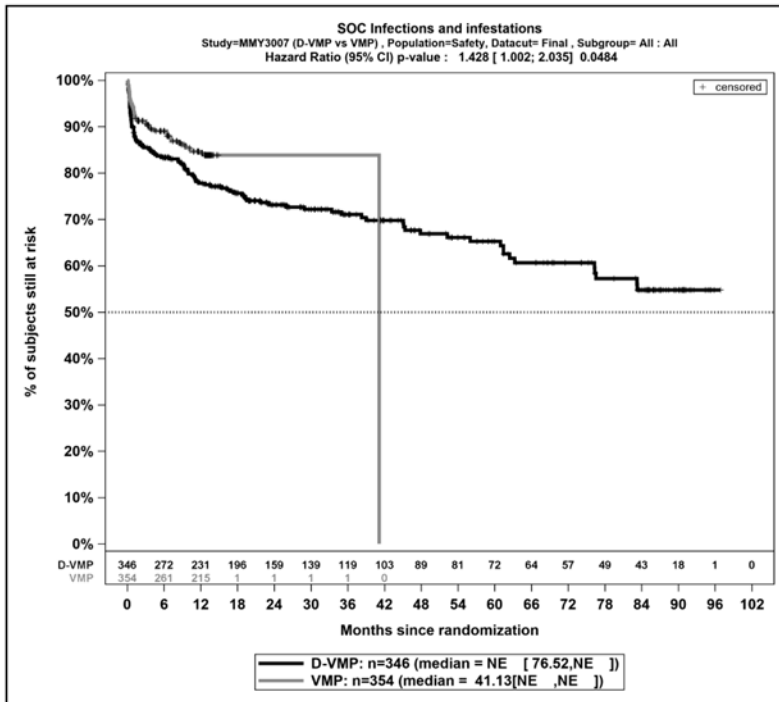


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

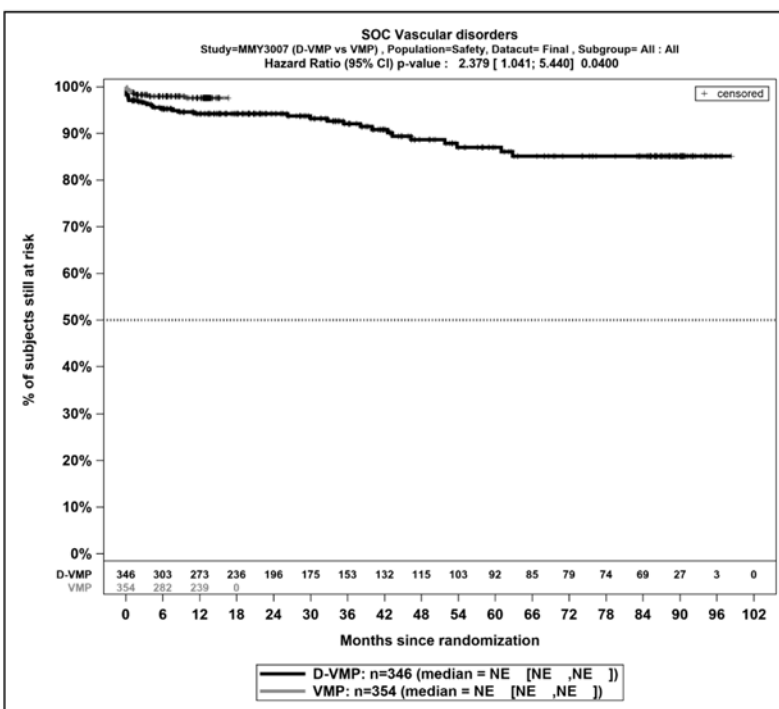


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

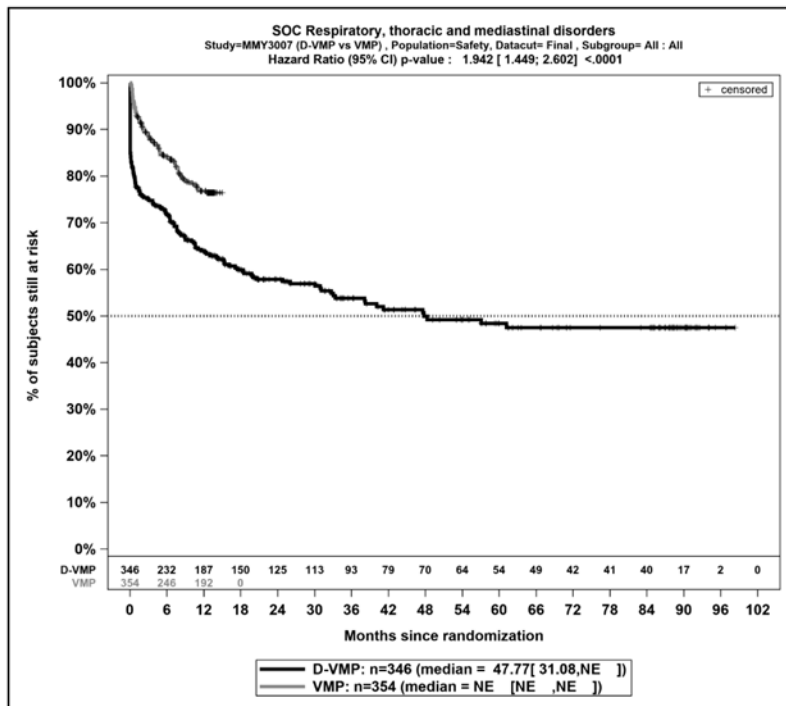


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) (Studie ALCYONE, finaler Datenschnitt)

I Anhang C.2 Studie OCTANS

I Anhang C.2.1 Mortalität

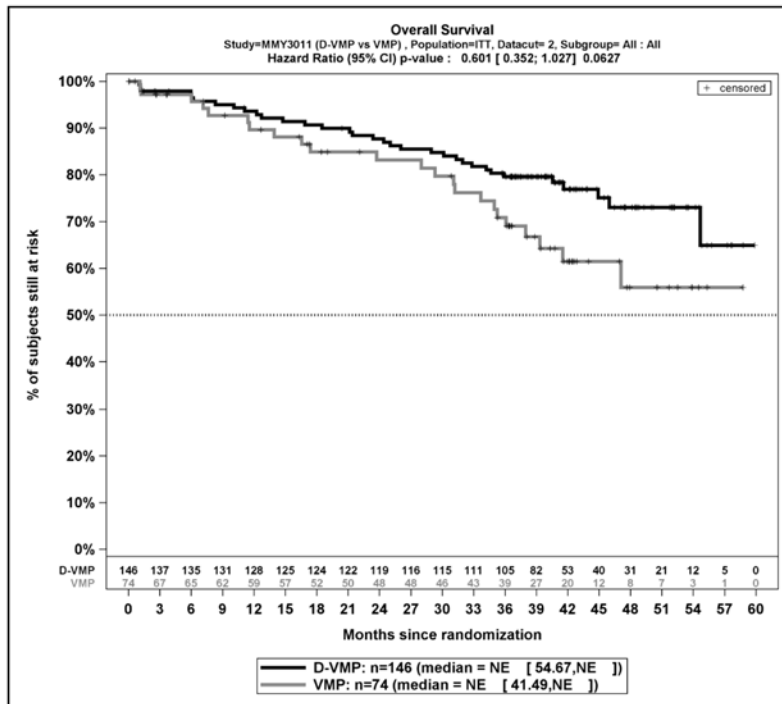


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

I Anhang C.2.2 Morbidität

I Anhang C.2.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

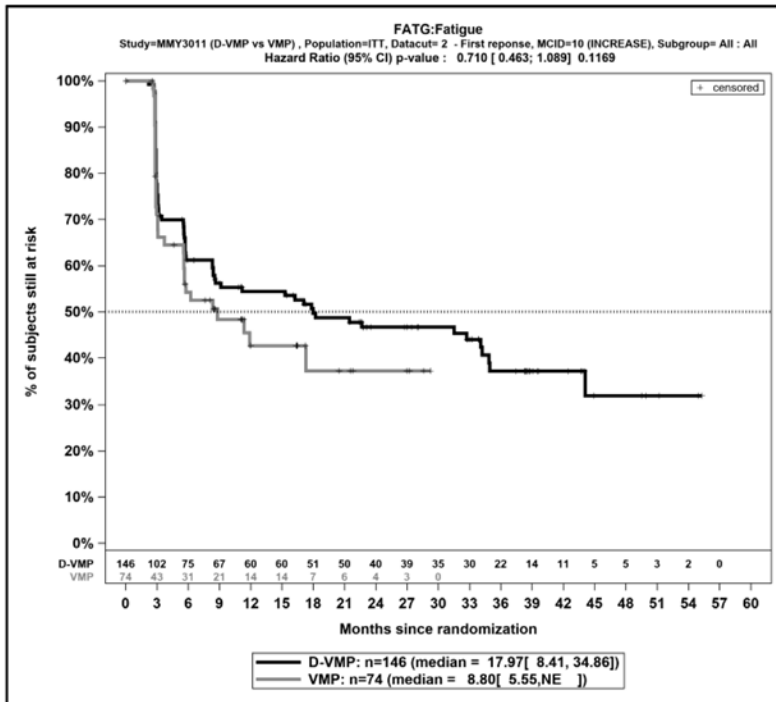


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

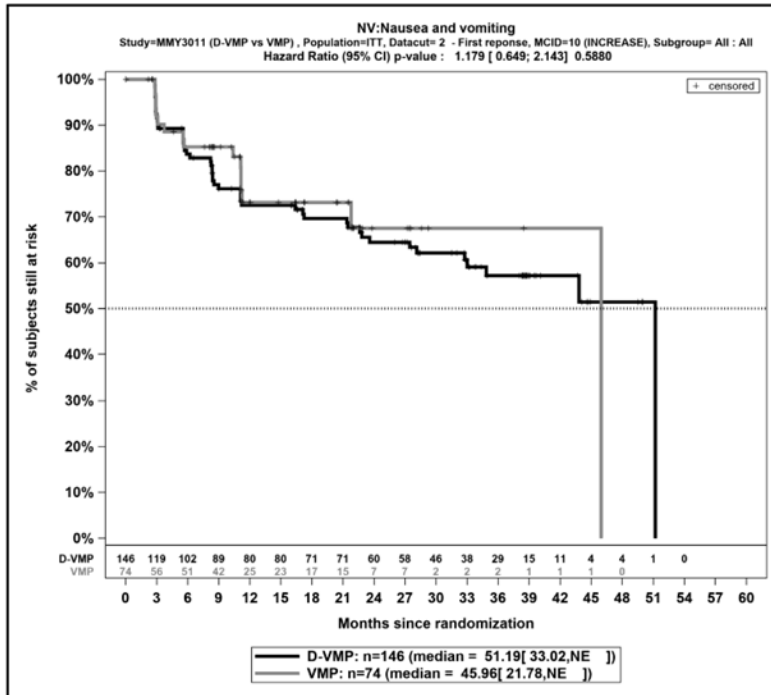


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

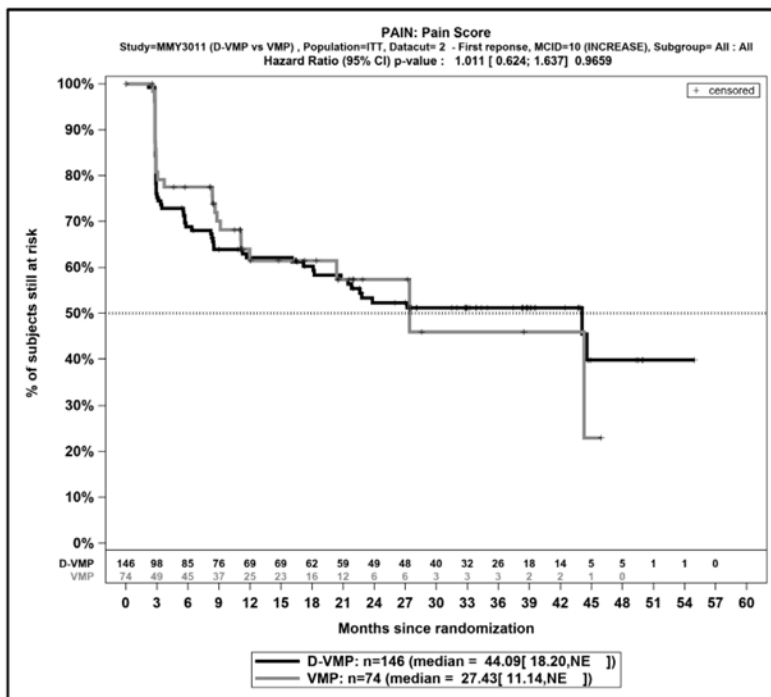


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

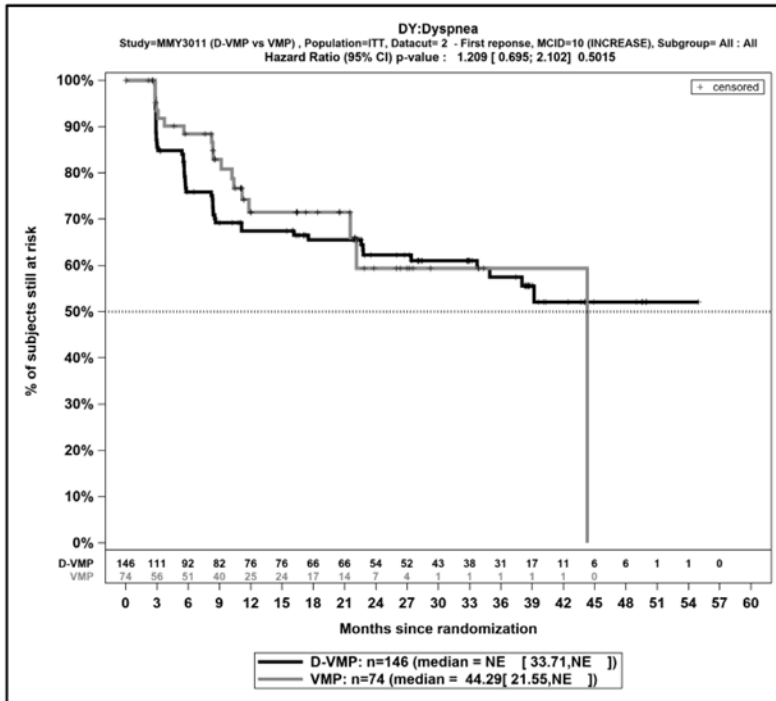


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

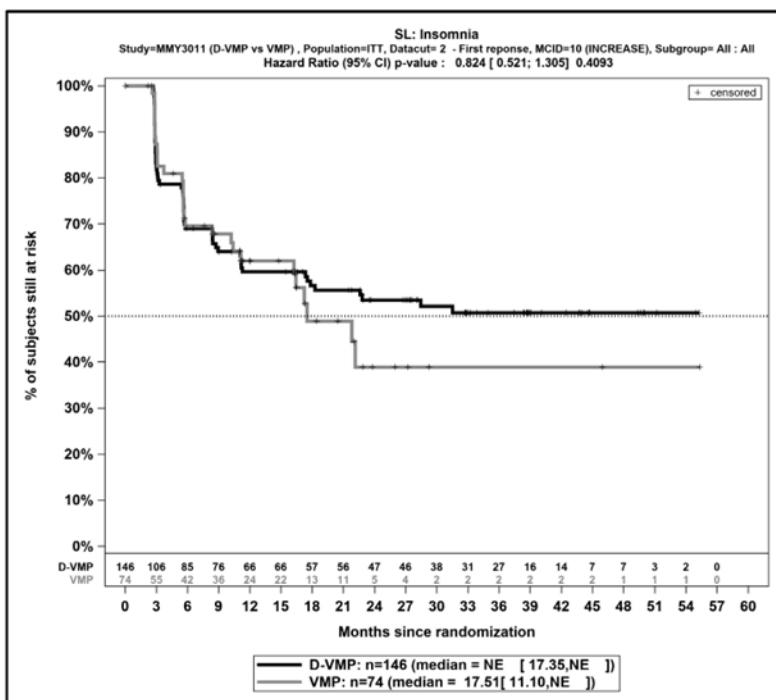


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

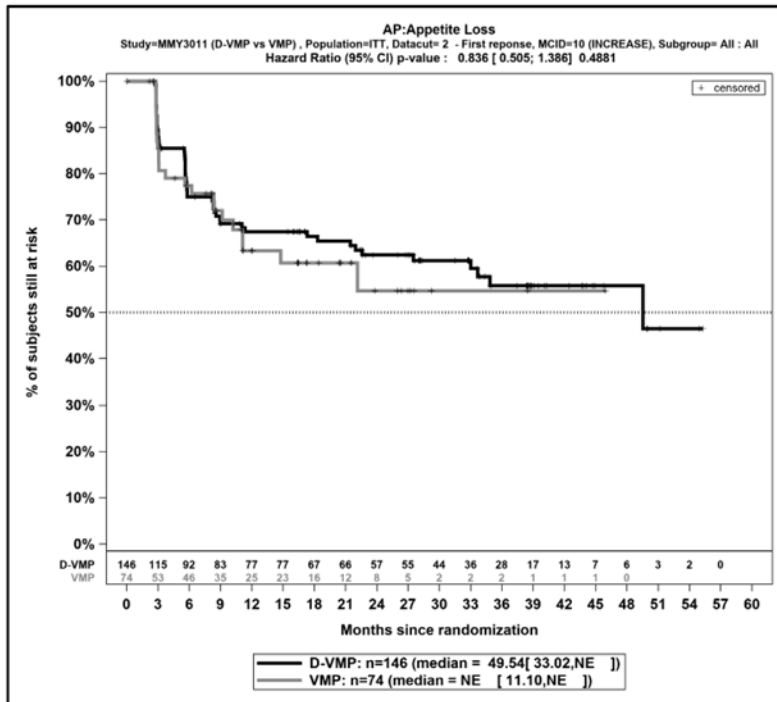


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

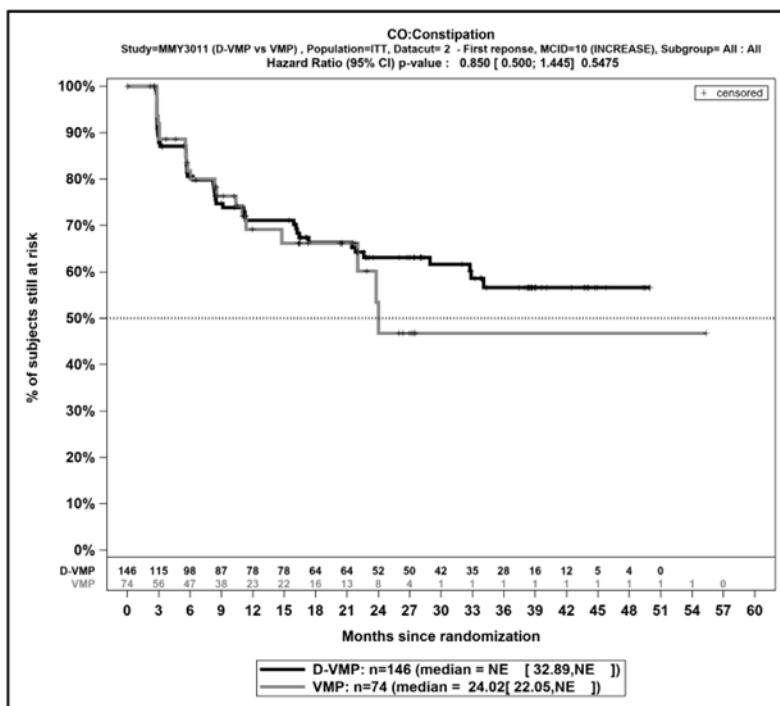


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

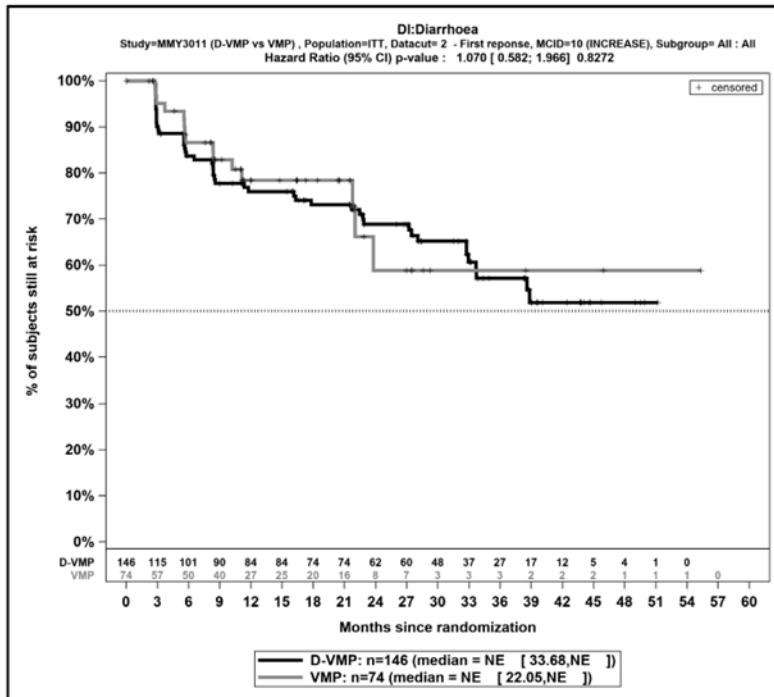


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

I Anhang C.2.2.2 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

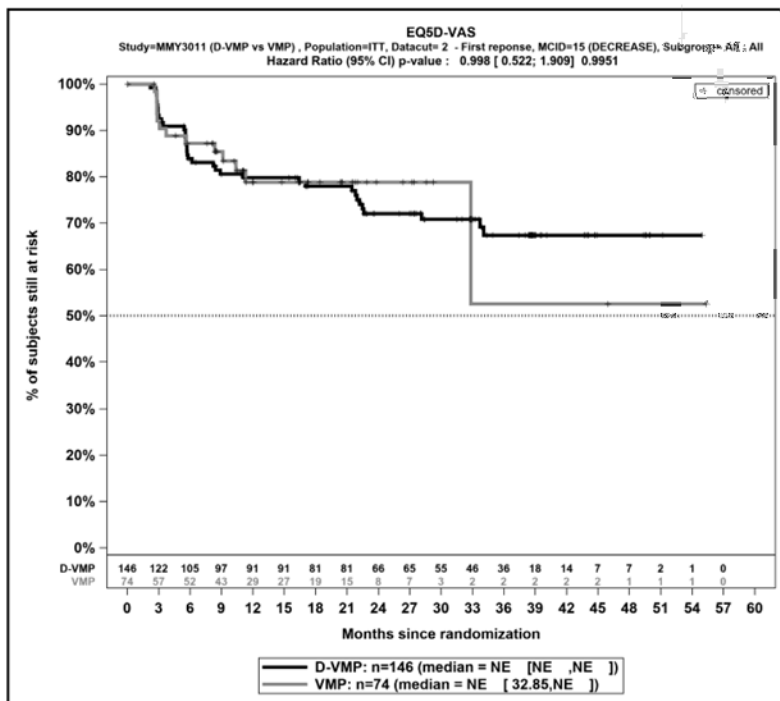


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

I Anhang C.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

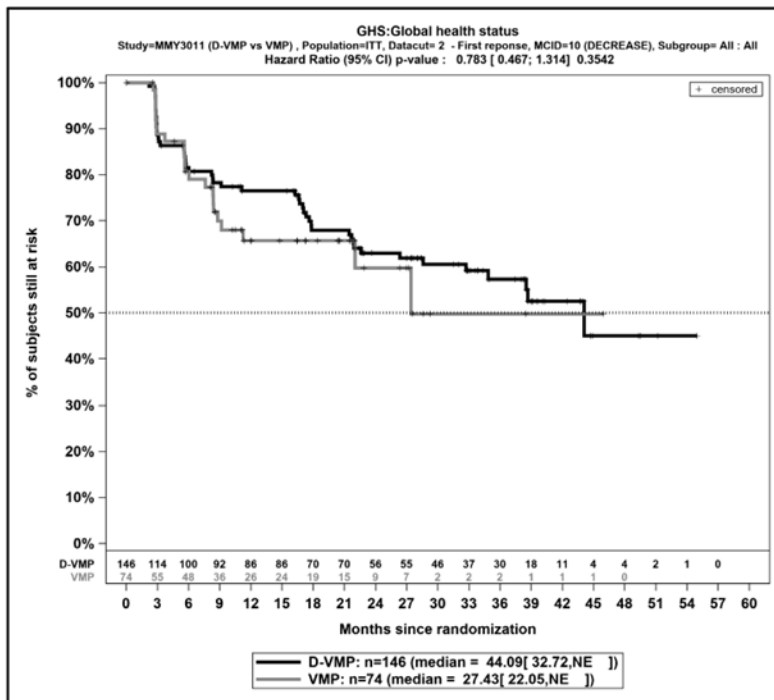


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

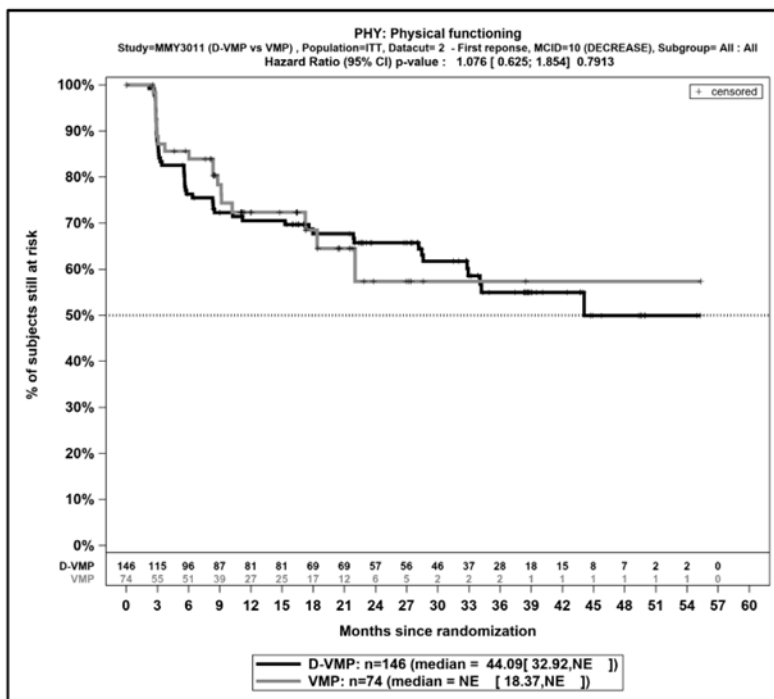


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

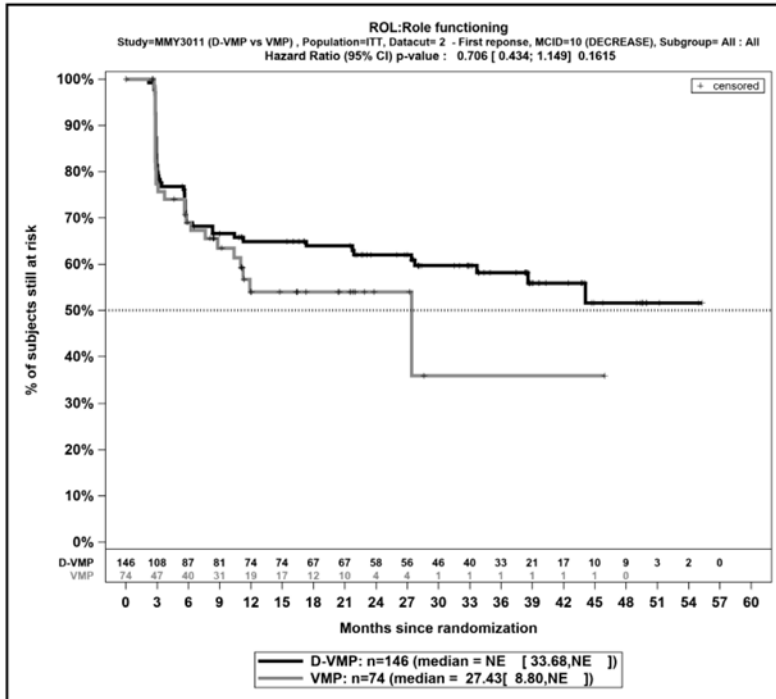


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

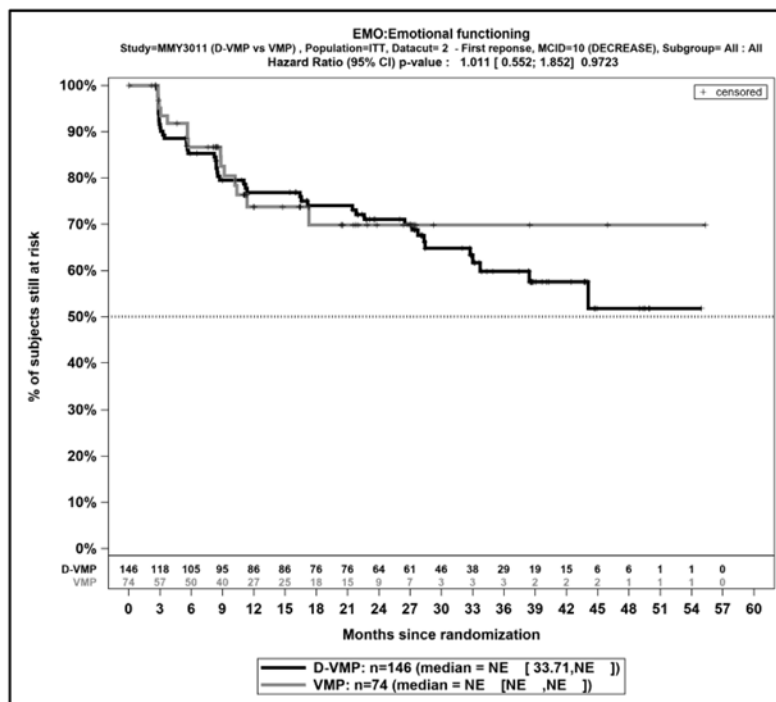


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

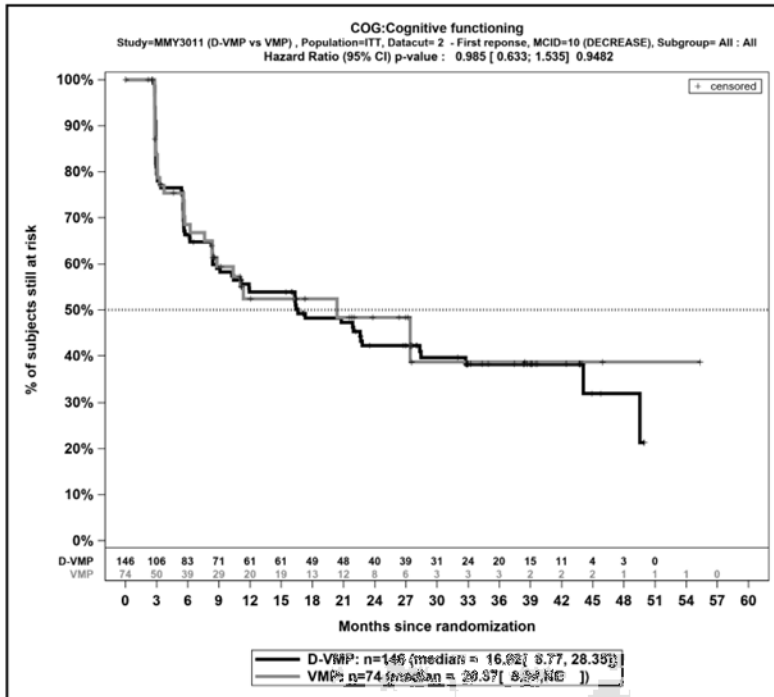


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

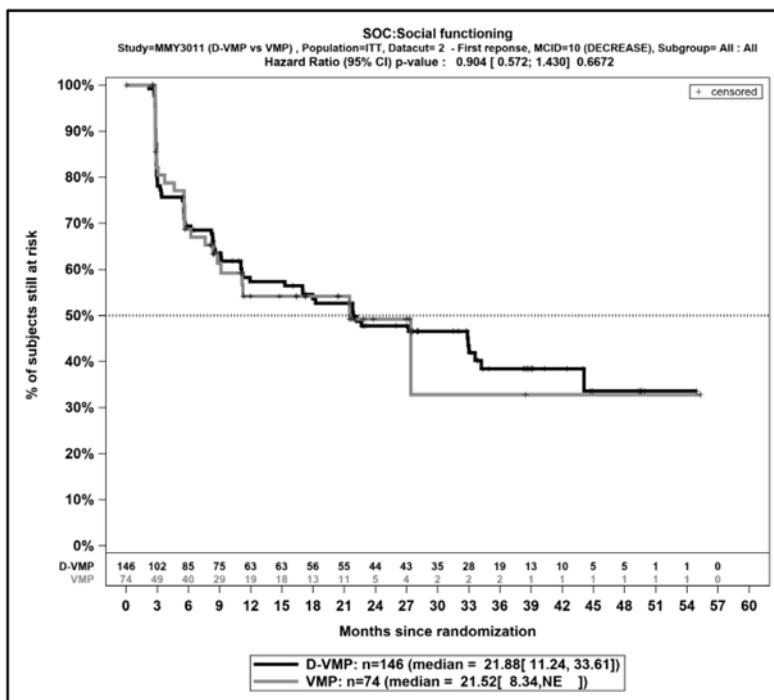


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

I Anhang C.2.4 Nebenwirkungen

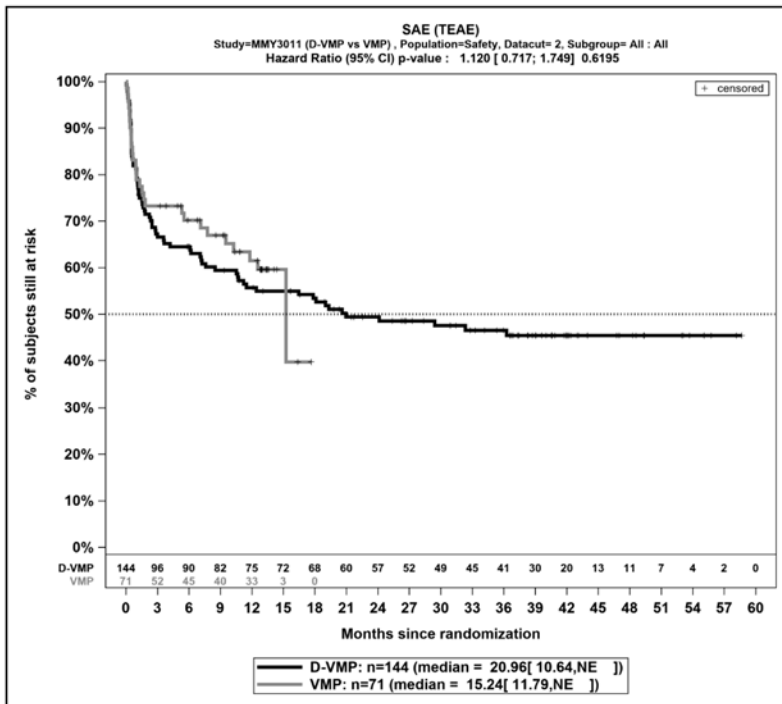


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

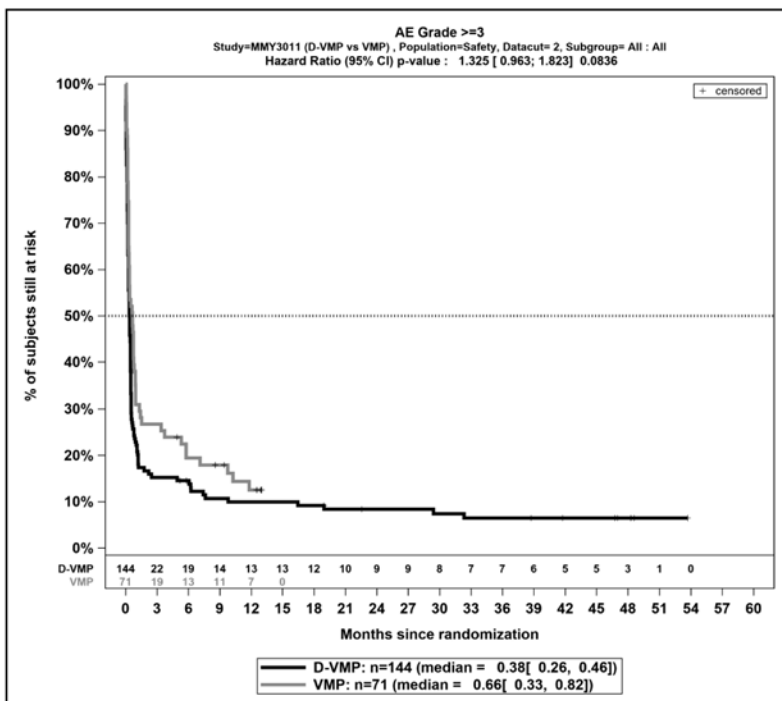


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

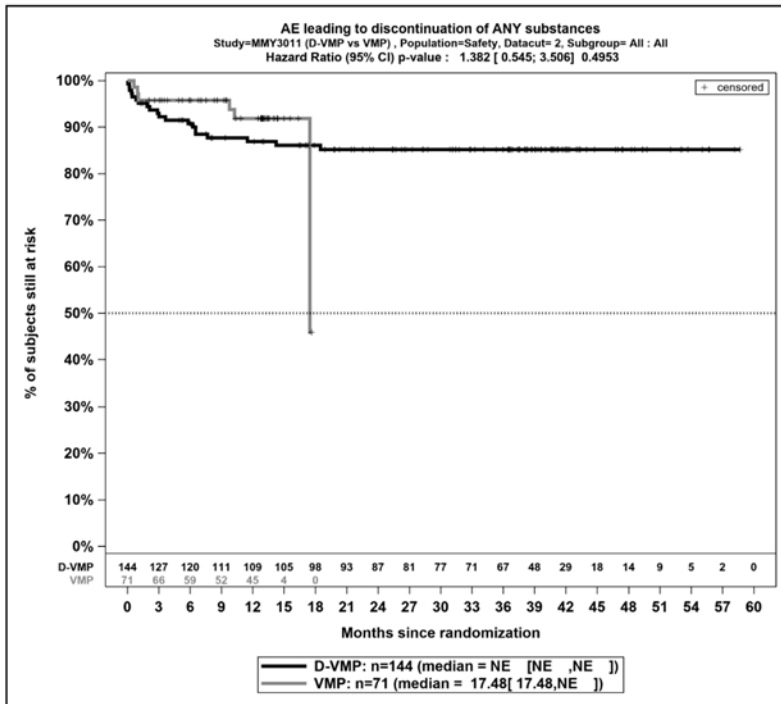


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

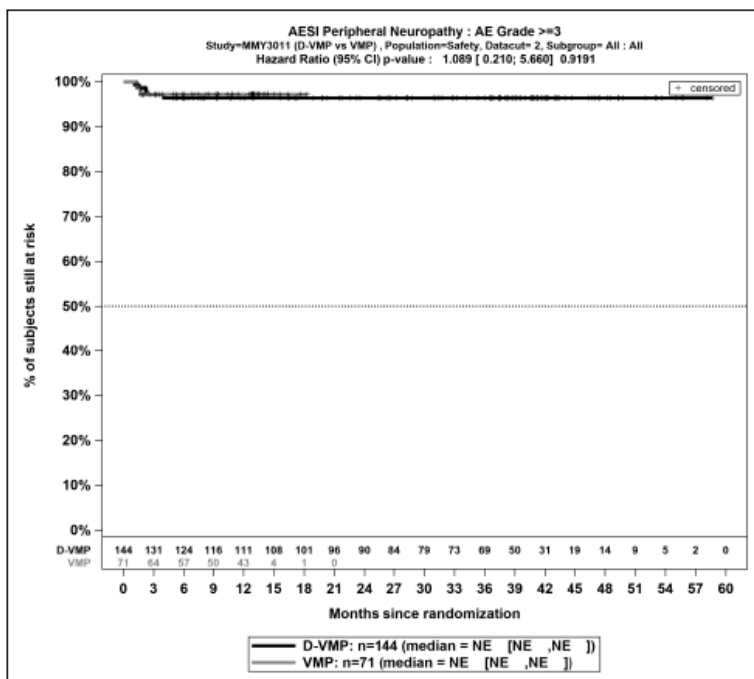


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie OCTANS, finaler Datenschnitt)

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

I Anhang D.1 Studie ALCYONE

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
ALCYONE		
Gesamtrate UEs	338 (97,7)	342 (96,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	262 (75,7)	171 (48,3)
Infektion der oberen Atemwege	107 (30,9)	50 (14,1)
Pneumonie	78 (22,5)	19 (5,4)
Bronchitis	77 (22,3)	27 (7,6)
Nasopharyngitis	50 (14,5)	22 (6,2)
Harnwegsinfektion	47 (13,6)	13 (3,7)
COVID-19	29 (8,4)	0 (0)
Grippe	26 (7,5)	12 (3,4)
Atemwegsinfektion	23 (6,6)	1 (0,3)
Herpes zoster	22 (6,4)	13 (3,7)
Infektion der unteren Atemwege	18 (5,2)	14 (4,0)
Pharyngitis	15 (4,3)	9 (2,5)
Sinusitis	13 (3,8)	1 (0,3)
Konjunktivitis	12 (3,5)	10 (2,8)
Gastroenteritis	12 (3,5)	3 (0,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	258 (74,6)	269 (76,0)
Neutropenie	175 (50,6)	186 (52,5)
Thrombozytopenie	173 (50,0)	190 (53,7)
Anämie	112 (32,4)	131 (37,0)
Leukopenie	47 (13,6)	53 (15,0)
Lymphopenie	39 (11,3)	36 (10,2)
Eisenmangelanämie	10 (2,9)	1 (0,3)
Febrile Neutropenie	6 (1,7)	10 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	216 (62,4)	184 (52,0)
Fieber	89 (25,7)	74 (20,9)
Ödem peripher	68 (19,7)	39 (11,0)
Ermüdung	61 (17,6)	51 (14,4)
Asthenie	51 (14,7)	43 (12,1)
Schüttelfrost	28 (8,1)	6 (1,7)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
	Grippeähnliche Erkrankung	18 (5,2)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	14 (4,0)	6 (1,7)
Erythem an der Injektionsstelle	12 (3,5)	28 (7,9)
Periphere Schwellung	12 (3,5)	9 (2,5)
Unwohlsein	9 (2,6)	10 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	198 (57,2)	192 (54,2)
Diarrhö	101 (29,2)	87 (24,6)
Übelkeit	76 (22,0)	76 (21,5)
Obstipation	64 (18,5)	65 (18,4)
Erbrechen	62 (17,9)	55 (15,5)
Abdominalschmerz	27 (7,8)	25 (7,1)
Dyspepsie	22 (6,4)	12 (3,4)
Schmerzen Oberbauch	21 (6,1)	14 (4,0)
Abdominale Beschwerden	14 (4,0)	5 (1,4)
Stomatitis	10 (2,9)	10 (2,8)
Erkrankungen des Nervensystems	185 (53,5)	181 (51,1)
Periphere sensorische Neuropathie	100 (28,9)	122 (34,5)
Kopfschmerz	35 (10,1)	14 (4,0)
Schwindelgefühl	33 (9,5)	22 (6,2)
Neuralgie	27 (7,8)	16 (4,5)
Parästhesie	24 (6,9)	19 (5,4)
Synkope	12 (3,5)	2 (0,6)
Tremor	10 (2,9)	5 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	169 (48,8)	116 (32,8)
Rückenschmerzen	73 (21,1)	42 (11,9)
Arthralgie	50 (14,5)	22 (6,2)
Schmerz in einer Extremität	40 (11,6)	22 (6,2)
Knochenschmerzen	28 (8,1)	9 (2,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	22 (6,4)	10 (2,8)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	18 (5,2)	11 (3,1)
Myalgie	18 (5,2)	5 (1,4)
Nackenschmerzen	15 (4,3)	1 (0,3)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
	Wirbelsäulenschmerz	12 (3,5)
Muskelspasmen	12 (3,5)	9 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	154 (44,5)	74 (20,9)
Husten	71 (20,5)	27 (7,6)
Dyspnoe	48 (13,9)	16 (4,5)
Schmerzen im Oropharynx	14 (4,0)	5 (1,4)
Bronchospasmus	13 (3,8)	1 (0,3)
Husten mit Auswurf	12 (3,5)	5 (1,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	142 (41,0)	125 (35,3)
Appetit vermindert	42 (12,1)	46 (13,0)
Hyperglykämie	26 (7,5)	13 (3,7)
Hypokaliämie	26 (7,5)	17 (4,8)
Hypokalzämie	23 (6,6)	18 (5,1)
Hyperkaliämie	16 (4,6)	8 (2,3)
Hyperurikämie	14 (4,0)	6 (1,7)
Hypoalbuminämie	12 (3,5)	5 (1,4)
Hyponatriämie	12 (3,5)	10 (2,8)
Dehydration	11 (3,2)	12 (3,4)
Gefäßerkrankungen	104 (30,1)	53 (15,0)
Hypertonie	52 (15,0)	11 (3,1)
Hypotonie	33 (9,5)	24 (6,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	103 (29,8)	97 (27,4)
Ausschlag	40 (11,6)	49 (13,8)
Pruritus	28 (8,1)	11 (3,1)
Untersuchungen	84 (24,3)	75 (21,2)
Alaninaminotransferase erhöht	23 (6,6)	18 (5,1)
Aspartataminotransferase erhöht	19 (5,5)	15 (4,2)
Kreatinin im Blut erhöht	15 (4,3)	18 (5,1)
Gewicht erniedrigt	14 (4,0)	13 (3,7)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13 (3,8)	8 (2,3)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9 (2,6)	10 (2,8)
C-reaktives Protein erhöht	6 (1,7)	10 (2,8)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	78 (22,5)	38 (10,7)
Kontusion	15 (4,3)	2 (0,6)
Sturz	14 (4,0)	8 (2,3)
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	10 (2,9)	2 (0,6)
Herzerkrankungen	74 (21,4)	40 (11,3)
Vorhofflimmern	25 (7,2)	7 (2,0)
Psychiatrische Erkrankungen	72 (20,8)	61 (17,2)
Schlaflosigkeit	33 (9,5)	32 (9,0)
Depression	13 (3,8)	16 (4,5)
Angst	10 (2,9)	8 (2,3)
Augenerkrankungen	56 (16,2)	29 (8,2)
Katarakt	17 (4,9)	4 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	56 (16,2)	39 (11,0)
Dysurie	13 (3,8)	3 (0,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	37 (10,7)	13 (3,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	24 (6,9)	11 (3,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	22 (6,4)	6 (1,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (5,5)	10 (2,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; 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 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE)

Studie		
SOC ^b	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
PT ^b		
ALCYONE		
Gesamtrate SUEs	186 (53,8)	117 (33,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105 (30,3)	43 (12,1)
Pneumonie	53 (15,3)	13 (3,7)
Bronchitis	10 (2,9)	2 (0,6)
Infektion der unteren Atemwege	10 (2,9)	3 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	30 (8,7)	12 (3,4)
Herzerkrankungen	26 (7,5)	16 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (6,9)	19 (5,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	24 (6,9)	9 (2,5)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (6,1)	10 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (5,2)	16 (4,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (4,9)	21 (5,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (4,9)	5 (1,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (3,8)	6 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (2,3)	10 (2,8)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>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; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
ALCYONE		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	291 (84,1)	277 (78,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	212 (61,3)	219 (61,9)
Neutropenie	140 (40,5)	138 (39,0)
Thrombozytopenie	120 (34,7)	134 (37,9)
Anämie	63 (18,2)	70 (19,8)
Leukopenie	28 (8,1)	30 (8,5)
Lymphopenie	27 (7,8)	22 (6,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	108 (31,2)	53 (15,0)
Pneumonie	59 (17,1)	16 (4,5)
Bronchitis	11 (3,2)	3 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	47 (13,6)	43 (12,1)
Hyperglykämie	11 (3,2)	8 (2,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (11,6)	28 (7,9)
Diarrhö	9 (2,6)	11 (3,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (10,4)	15 (4,2)
Dyspnoe	10 (2,9)	3 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (9,5)	25 (7,1)
Ermüdung	12 (3,5)	9 (2,5)
Gefäßerkrankungen	32 (9,2)	8 (2,3)
Hypertonie	24 (6,9)	6 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	31 (9,0)	27 (7,6)
Synkope	11 (3,2)	1 (0,3)
Periphere sensorische Neuropathie	5 (1,4)	14 (4,0)
Herzerkrankungen	28 (8,1)	15 (4,2)
Untersuchungen	25 (7,2)	19 (5,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (6,6)	11 (3,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22 (6,4)	9 (2,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (4,3)	5 (1,4)

Tabelle 21: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (3,5)	9 (2,5)
Augenerkrankungen	11 (3,2)	3 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (1,4)	10 (2,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; 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 22: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
ALCYONE		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs (mindestens eine Therapiekomponente)^b	46 (13,3)	40 (11,3)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (3,2)	16 (4,5)
Periphere sensorische Neuropathie	5 (1,4)	7 (2,0)
Neuralgie	3 (0,9)	4 (1,1)
Periphere sensomotorische Neuropathie	2 (0,6)	0 (0)
Somnolenz	1 (0,3)	0 (0)
Parästhesie	1 (0,3)	1 (0,3)
Morbus Parkinson	1 (0,3)	0 (0)
Periphere motorische Neuropathie	1 (0,3)	1 (0,3)
Ataxie	0 (0)	1 (0,3)
Hirnfarkt	0 (0)	1 (0,3)
Ischämischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (2,3)	6 (1,7)
Pneumonie	5 (1,4)	1 (0,3)
Infektion der oberen Atemwege	2 (0,6)	0 (0)
Zystitis	1 (0,3)	0 (0)
Otitis media	1 (0,3)	0 (0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Enterokokken-Bakteriämie	0 (0)	1 (0,3)
Meningitis durch Pneumokokken	0 (0)	1 (0,3)
Beckeninfektion	0 (0)	1 (0,3)
Pneumonie durch Bakterien	0 (0)	1 (0,3)
Tuberkulöse Pleuritis	0 (0)	1 (0,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (1,7)	2 (0,6)
Akute myeloische Leukämie	1 (0,3)	1 (0,3)
Gallengangkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Kolorektales Adenokarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Adenokarzinom der Speiseröhre	1 (0,3)	0 (0)
Nierenzellkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1 (0,3)	0 (0)
Adenokarzinom des Kolons	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N = 346	N = 354
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (1,7)	4 (1,1)
Akute respiratorische Insuffizienz	2 (0,6)	0 (0)
Dyspnoe	2 (0,6)	0 (0)
Giemen	1 (0,3)	0 (0)
Bronchospasmus	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,3)	0 (0)
Tachypnoe	1 (0,3)	0 (0)
Epistaxis	0 (0)	1 (0,3)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	1 (0,3)
Pneumothorax spontan	0 (0)	1 (0,3)
Lungenembolie	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1,4)	2 (0,6)
Thrombozytopenie	3 (0,9)	2 (0,6)
Anämie	1 (0,3)	2 (0,6)
Neutropenie	1 (0,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	4 (1,2)	0 (0)
Vorhofflimmern	2 (0,6)	0 (0)
Herzinsuffizienz akut	1 (0,3)	0 (0)
Sinusbradykardie	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,9)	1 (0,3)
Abdominalschmerz	1 (0,3)	0 (0)
Rektalblutung	1 (0,3)	0 (0)
Ulzerative Gastritis	1 (0,3)	0 (0)
Erbrechen	0 (0)	1 (0,3)
Untersuchungen	2 (0,6)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,6)	2 (0,6)
Dermatitis	1 (0,3)	0 (0)
Erythematöser Hautausschlag	1 (0,3)	0 (0)
Erythema multiforme	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (ALCYONE) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N = 346	N = 354
Ausschlag	0 (0)	1 (0,3)
Gefäßerkrankungen	2 (0,6)	0 (0)
Hypotonie	1 (0,3)	0 (0)
Hypovolämischer Schock	1 (0,3)	0 (0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Hypertrophische Kardiomyopathie	1 (0,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,3)	4 (1,1)
Ermüdung	1 (0,3)	2 (0,6)
Generalisiertes Ödem	0 (0)	1 (0,3)
Unwohlsein	0 (0)	1 (0,3)
Multiorgan dysfunktionssyndrom	0 (0)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	1 (0,3)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,3)	0 (0)
Oberschenkelfraktur	0 (0)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,3)	2 (0,6)
Marasmus	1 (0,3)	0 (0)
Hypoalbuminämie	0 (0)	1 (0,3)
Tumorlysesyndrom	0 (0)	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Agitiertheit	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,3)	2 (0,6)
Nierenversagen	1 (0,3)	0 (0)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (0,3)
Chronische Nierenerkrankung	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	1 (0,3)
Vertigo	0 (0)	1 (0,3)

a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4
 b. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang D.2 Studie OCTANS

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (OCTANS) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 144	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 71
OCTANS		
Gesamtrate UEs	144 (100)	71 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	138 (95,8)	65 (91,5)
Thrombozytopenie	121 (84,0)	52 (73,2)
Leukopenie	106 (73,6)	49 (69,0)
Neutropenie	106 (73,6)	56 (78,9)
Anämie	101 (70,1)	49 (69,0)
Lymphopenie	61 (42,4)	32 (45,1)
Leukozytose	10 (6,9)	5 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	118 (81,9)	55 (77,5)
Hypokaliämie	69 (47,9)	18 (25,4)
Hyperglykämie	55 (38,2)	19 (26,8)
Hypokalzämie	51 (35,4)	15 (21,1)
Hyperurikämie	35 (24,3)	13 (18,3)
Hypoalbuminämie	34 (23,6)	11 (15,5)
Hyponatriämie	24 (16,7)	5 (7,0)
Hypophosphatämie	21 (14,6)	5 (7,0)
Hypoproteinämie	17 (11,8)	4 (5,6)
Appetit vermindert	16 (11,1)	7 (9,9)
Hypertriglyzeridämie	12 (8,3)	4 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	109 (75,7)	36 (50,7)
Pneumonie	57 (39,6)	16 (22,5)
Infektion der oberen Atemwege	47 (32,6)	11 (15,5)
Herpes zoster	18 (12,5)	5 (7,0)
COVID-19	14 (9,7)	0 (0)
Harnwegsinfektion	13 (9,0)	7 (9,9)
Bronchitis	11 (7,6)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	105 (72,9)	43 (60,6)
Fieber	67 (46,5)	28 (39,4)
Ödem peripher	26 (18,1)	9 (12,7)
Ermüdung	19 (13,2)	3 (4,2)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (OCTANS) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 144	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 71
	Schüttelfrost	15 (10,4)
Asthenie	10 (6,9)	7 (9,9)
Brustkorbbeschwerden	10 (6,9)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	98 (68,1)	49 (69,0)
Obstipation	51 (35,4)	20 (28,2)
Diarrhö	49 (34,0)	19 (26,8)
Übelkeit	29 (20,1)	14 (19,7)
Erbrechen	25 (17,4)	9 (12,7)
Bauch aufgetrieben	13 (9,0)	4 (5,6)
Untersuchungen	98 (68,1)	42 (59,2)
Alaninaminotransferase erhöht	41 (28,5)	11 (15,5)
Aspartataminotransferase erhöht	34 (23,6)	10 (14,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	24 (16,7)	10 (14,1)
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht	23 (16,0)	10 (14,1)
Gewicht erniedrigt	21 (14,6)	4 (5,6)
Kreatinin im Blut erhöht	20 (13,9)	5 (7,0)
Gewicht erhöht	17 (11,8)	6 (8,5)
Albumin im Blut erniedrigt	17 (11,8)	8 (11,3)
Gesamtprotein erniedrigt	13 (9,0)	2 (2,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (6,9)	3 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	75 (52,1)	34 (47,9)
Periphere sensorische Neuropathie	32 (22,2)	22 (31,0)
Schwindelgefühl	17 (11,8)	2 (2,8)
Kopfschmerz	12 (8,3)	2 (2,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75 (52,1)	26 (36,6)
Husten	34 (23,6)	13 (18,3)
Dyspnoe	16 (11,1)	3 (4,2)
Husten mit Auswurf	12 (8,3)	8 (11,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	53 (36,8)	26 (36,6)
Rückenschmerzen	25 (17,4)	7 (9,9)
Schmerz in einer Extremität	10 (6,9)	10 (14,1)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (OCTANS) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 144	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 71
Gefäßerkrankungen	50 (34,7)	14 (19,7)
Hypertonie	44 (30,6)	9 (12,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	40 (27,8)	22 (31,0)
Ausschlag	15 (10,4)	10 (14,1)
Pruritus	12 (8,3)	7 (9,9)
Herzerkrankungen	37 (25,7)	13 (18,3)
Psychiatrische Erkrankungen	33 (22,9)	12 (16,9)
Schlaflosigkeit	26 (18,1)	11 (15,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	23 (16,0)	7 (9,9)
Hyperbilirubinämie	13 (9,0)	3 (4,2)
Augenerkrankungen	19 (13,2)	4 (5,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (13,2)	10 (14,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (11,8)	7 (9,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 10 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; 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 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (OCTANS)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 144	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 71
OCTANS		
Gesamtrate SUEs	75 (52,1)	28 (39,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (29,9)	6 (8,5)
Pneumonie	31 (21,5)	4 (5,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (6,9)	8 (11,3)
Thrombozytopenie	10 (6,9)	6 (8,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (5,6)	2 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (5,6)	3 (4,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (4,2)	5 (7,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,7)	4 (5,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten des Studienarms aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; 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; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (OCTANS)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 144	Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 71
OCTANS		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	133 (92,4)	61 (85,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	111 (77,1)	53 (74,6)
Thrombozytopenie	67 (46,5)	32 (45,1)
Neutropenie	59 (41,0)	36 (50,7)
Leukopenie	46 (31,9)	26 (36,6)
Lymphopenie	45 (31,3)	17 (23,9)
Anämie	35 (24,3)	19 (26,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67 (46,5)	22 (31,0)
Pneumonie	45 (31,3)	13 (18,3)
Infektion der oberen Atemwege	11 (7,6)	1 (1,4)
Harnwegsinfektion	3 (2,1)	4 (5,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	45 (31,3)	10 (14,1)
Hypokaliämie	22 (15,3)	3 (4,2)
Hypokalzämie	9 (6,3)	2 (2,8)
Hyperglykämie	8 (5,6)	2 (2,8)
Gefäßerkrankungen	21 (14,6)	6 (8,5)
Hypertonie	19 (13,2)	6 (8,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (13,9)	7 (9,9)
Diarrhö	12 (8,3)	5 (7,0)
Untersuchungen	16 (11,1)	5 (7,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (8,3)	2 (2,8)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (4,9)	4 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (2,8)	5 (7,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; 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 26: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (OCTANS) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 144	Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 71
OCTANS		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs (mindestens eine Therapiekomponente)^b	20 (13,9)	6 (8,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (5,6)	1 (1,4)
Pneumonie	6 (4,2)	0 (0)
Septischer Schock	2 (1,4)	1 (1,4)
Arthritis infektiös	1 (0,7)	0 (0)
Neutropenische Sepsis	0 (0)	1 (1,4)
Nosokomialinfektion	0 (0)	1 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,8)	0 (0)
Hirnblutung	1 (0,7)	0 (0)
Neurotoxizität	1 (0,7)	0 (0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankung des VI. Hirnnervs	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (2,1)	0 (0)
Abdominalschmerz	1 (0,7)	0 (0)
Enterokolitis	1 (0,7)	0 (0)
Ileus paralytisch	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,4)	0 (0)
Thrombozytopenie	2 (1,4)	0 (0)
Leukopenie	1 (0,7)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,7)	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,4)	1 (1,4)
Hypoxie	1 (0,7)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,7)	0 (0)
Lungenembolie	0 (0)	1 (1,4)
Untersuchungen	1 (0,7)	0 (0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,7)	2 (2,8)
Knochenschmerzen	1 (0,7)	0 (0)
Pathologische Fraktur	0 (0)	1 (1,4)
Raumforderung an der Wirbelsäule	0 (0)	1 (1,4)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (OCTANS) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 144	Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 71
	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,7)
Pankreaskarzinom	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,7)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,7)	0 (0)
Herzerkrankungen	0 (0)	2 (2,8)
Arteriosklerose der Koronararterie	0 (0)	1 (1,4)
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (1,4)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (1,4)

a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4
 b. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.

I Anhang E 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.

Darzalex® ist indiziert:

- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder **mit 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.
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
- in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.

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. Auftreten infusionsbedingter Reaktionen erfordern entsprechend des Schweregrades Maßnahmen wie Unterbrechung der Infusion, Minderung der Infusionsgeschwindigkeit oder dauerhaften Abbruch der Behandlung. 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 (Details siehe Fachinformation). Obstruktive chronische Pulmonalerkrankungen bedürfen einer besonderen Berücksichtigung. Dosisreduktionen werden nicht empfohlen, gegebenenfalls kann eine verzögerte Anwendung erforderlich sein. Die Behandlungsdauer umfasst den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression. Hinsichtlich der Herstellung der intravenösen Infusionslösung sind die entsprechenden Anweisungen zu beachten. Durch Darzalex® ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung möglich. Der HBV-Status ist vor Einleitung der Behandlung zu bestimmen. Bei positiver Hepatitis-B-Serologie sind entsprechende Kontrollmaßnahmen erforderlich und bei einer HBV-Reaktivierung soll die Behandlung unterbrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Eine mögliche Wiederaufnahme der Behandlung soll mit in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Ärzten besprochen werden (Details siehe jeweilige Fachinformation). Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils, einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der jeweiligen Fachinformation beschrieben. Darüber hinaus sind folgende Punkte bei der Anwendung von Darzalex® zu beachten:

- *Kenntnis des Interferenz-Phänomens (Daratumumab: positiver indirekter Coombs-Test) sowie Beachtung von Vermeidungsstrategien (Dithiothreitol (DTT)) und notwendige Kommunikation an Blutbanken zu mit Darzalex® behandelten Patienten zwecks Vermeidung verzögerter Blutproduktbereitstellungen.*
- *Vor Therapie Typisierung, Screening empfohlen. Bei Notfalltransfusion ungekreuztes ABO/Rh(D)-kompatibles Erythrozytenkonzentrat geben.*
- *Daratumumab weist eine ähnliche Elimination wie andere endogene IgG auf, wodurch eine hepatische/renale Metabolisierung wenig wahrscheinlich ist.*
- *Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu drei Monate nach Therapieende eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode anwenden.*
- *Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab in die Muttermilch übertritt und Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat; daher Nutzen-Risiko basierte Entscheidung erforderlich.*
- *Zu Überdosierungen liegen keine Erfahrungen vor, es ist kein spezifisches Antidot bekannt.*
- *Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420, siehe Abschnitt 2 der Fachinformation). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.“*

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.6
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.7
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.8
II 2.1 Behandlungsdauer	II.8
II 2.2 Verbrauch.....	II.9
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen von Daratumumab [1,2]. Demnach wird Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom angewendet, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den Bedarf an kurativen Therapieansätzen beim multiplen Myelom.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Für die Herleitung der Zielpopulation zieht der pU den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 heran [3]. Darin ist eine Anzahl von ca. 3470 bis 3670 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) angegeben.

Auf Basis der Fallzahlen zur Inzidenz der Jahre 2009 bis 2019 und der Jahre 2014 bis 2019 für den Diagnosecode C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) aus der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) [4] berechnet der pU eine mittlere jährliche Steigerungsrate von -0,65 % (für die Jahre 2014 bis 2019) als Unter- und von +0,29 % als Obergrenze (für die Jahre 2009 bis 2019).

Angewendet auf die Patientenzahlen aus dem oben genannten Beschluss errechnet der pU somit eine von dem Jahr 2022 auf das Jahr 2023 hochgerechnete Anzahl von 3447 bis 3680 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem abgeschlossenen Verfahren zu Daratumumab aus dem Jahr 2022 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) [3] ist naheliegend, da es sich im vorliegenden Verfahren um dieselbe Zielpopulation handelt.

Dem vom pU herangezogenen Beschluss lagen die im Dossier zu Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) angegebenen Patientenzahlen (3472 bis 3665) aus dem Jahr 2020 zugrunde (Erstbewertung) [5]. Diese Anzahl wurde in der entsprechenden Dossierbewertung als in der Größenordnung plausibel bewertet [6].

Die Hochrechnung auf das Jahr 2023 mithilfe der Steigerungsraten und die vom pU beschriebenen Unsicherheit sind nachvollziehbar.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass die von ihm ermittelte jährliche Steigerungsraten für die Inzidenz (-0,65 % bzw. +0,29 %; siehe Abschnitt II 1.3.1) auch für die kommenden Jahre bis einschließlich 2028 angewendet werden können.

Auf Basis der Fallzahlen zur 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2014 bis 2019 für den Diagnosecode C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) gemäß ICD-10 aus der Datenbank des ZfKD des RKI [4] berechnet der pU eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 0,82 %. Für die 5-Jahres-Prävalenz nimmt er ebenfalls diese Steigerungsrate für die kommenden Jahre bis einschließlich 2028 an.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	3447–3680	Der pU stützt sich bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation auf den Beschluss des G-BA zu Daratumumab im selben Indikationsgebiet aus dem Jahr 2022 [3]. Die entnommene Anzahl basiert auf einer Herleitung eines vorherigen Verfahrens aus dem Jahr 2020 und wurde als in der Größenordnung plausibel bewertet [6].
a. Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU stellt neben den Kosten für die zu bewertende Therapie und für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich die Kosten für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason dar. Letzteres wird nachfolgend nicht bewertet, da diese Therapie nicht Teil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

II 2.1 Behandlungsdauer

Sofern in der Fachinformation [1,2,7] 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 diesen Jahren variiert. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für die Wirkstoffe ohne Angabe einer maximalen Behandlungsdauer laut Fachinformation [1,2,7] berechnet der pU implizit die Anzahl der Behandlungstage auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr und auf Basis von einer gerundeten Anzahl an Zyklen (auf 1 Nachkommastelle gerundet).

Abweichend geht der pU für den Wirkstoff Daratumumab – in der Kombinationstherapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison – im 1. Behandlungsjahr vor: Hier rundet der pU auf volle Zyklen auf (ohne Nachkommastelle) und ermittelt auf dieser Basis die Anzahl der Behandlungstage. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr bzw. ergibt sich eine niedrigere Anzahl der Behandlungstage für das 1. Behandlungsjahr.

Für die Wirkstoffe, deren Behandlungsdauer laut Fachinformation begrenzt [1,2,8], aber über das 1. Behandlungsjahr hinausgeht, ermittelt der pU die Anzahl der Behandlungstage implizit wie folgt: Die Behandlungstage für den letzten Zyklus, die innerhalb der 365 Tage des 1. Behandlungsjahres liegen, werden dem 1. Behandlungsjahr zugeordnet. Die restlichen Behandlungstage des angebrochenen Zyklus werden dem 2. Behandlungsjahr zugerechnet.

Abweichend geht der pU für folgenden Wirkstoffe vor:

- Die letzte Dosis von Bortezomib (in der Kombinationstherapie mit Melphalan und Prednison), die auf dieser Berechnungsgrundlage dem 2. Behandlungsjahr zugeteilt wird, wird vom pU nicht berücksichtigt.
- Die Behandlung von Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison ist laut Fachinformation auf maximal 12 Zyklen zu je 42 Tage begrenzt [9]. Der pU berechnet die Behandlungstagen dieser Wirkstoffe ausschließlich für das 1. Jahr. Die Behandlungstage der restlichen Zyklen für das 2. Jahr weist der pU nicht aus.

Generell gilt auch für die Wirkstoffe, deren Behandlungsdauer begrenzt, aber über das 1. Behandlungsjahr hinausgeht: Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr bzw. ergibt sich teilweise eine niedrigere Anzahl der Behandlungstage für das 1. Behandlungsjahr.

Zur Behandlungsdauer von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason steht in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: „Im Regelfall 3-4 Zyklen Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason (VCD) als Induktionstherapie vor einer Konsolidierung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. In Abhängigkeit von Ansprechen und Toxizität kann, insbesondere wenn keine Konsolidierung erfolgen soll, im Einzelfall eine längere Therapie vorgenommen werden.“ [10] Des Weiteren wird in der Anlage ausgeführt, dass bei nicht akzeptabler Toxizität oder Progress der Tumorerkrankung die Behandlung abgebrochen werden sollte [10]. Der pU legt rechnerisch implizit die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt. Dies ist nachvollziehbar, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Die Behandlungstage für den letzten Zyklus, die innerhalb der 365 Tage des 1. Behandlungsjahres liegen, ordnet der pU dem 1. Behandlungsjahr zu. Das 2. Behandlungsjahr stellt der pU nicht dar. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr bzw. ergibt sich eine niedrigere Anzahl der Behandlungstage für das 1. Behandlungsjahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,2,7-9] bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [10], wobei der pU im Fall von

Dosisspannen ausschließlich maximale Dosierungen zugrunde legt (siehe dazu Ausführungen weiter unten).

Der Verbrauch der Wirkstoffe Bortezomib, Cyclophosphamid, Melphalan sowie Prednison (Ausnahme bei beiden Letztgenannten siehe weiter unten) richtet sich nach der Körperoberfläche. Der Verbrauch von Daratumumab als intravenöse Darreichungsform, Melphalan sowie Prednison (die beiden Letztgenannten bei der Kombinationstherapie mit Thalidomid) richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 zugrunde [11].

Für die Dosis von Dexamethason bei der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid verweisen die Fachinformationen von Daratumumab auf Abschnitt 5.1 [1,2]. Dort ist zu entnehmen, dass in der entsprechenden Studie 40 mg Dexamethason pro Woche oder eine reduzierte Dosis von 20 mg pro Woche (bei Patientinnen und Patienten > 75 Jahre oder mit einem Body-Mass-Index < 18,5) verabreicht wurde. Der pU legt ausschließlich 40 mg Dexamethason für die Berechnungen zugrunde. Eine Spanne zur Dosierung wäre angemessener.

Für Thalidomid sowie Melphalan bei der Kombinationstherapie mit Prednison empfiehlt die Fachinformation unterschiedliche Dosierungen unter anderem in Abhängigkeit des Alters [9]. Der pU legt die jeweils höchste Dosierung für ≤ 75-Jährige zugrunde. Eine Spanne zur Dosierung wäre angemessener.

Die Berechnungen des pU zu folgenden Wirkstoffen beinhalten einen Verwurf, obwohl für sie kein Verwurf zu veranschlagen ist, da eine Therapie über 1 Jahr hinaus angenommen wird:

- für Dexamethason (bei der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid, bei der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Cyclophosphamid sowie in der fortgeführten höheren Dosierung bei der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Lenalidomid),
- für Lenalidomid (bei der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason) sowie
- für Melphalan und Prednison (bei der Kombinationstherapie mit Thalidomid).

Für Melphalan und Prednison – in der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Bortezomib sowie in der Kombinationstherapie mit Bortezomib – kann mit einer kleineren Packung am Ende der Behandlungszeit ein geringerer Verwurf erreicht werden als vom pU ermittelt. Ein geringer Verwurf kann auf diese Weise auch für Dexamethason mit der anfänglich geringeren Dosierung von 20 mg bei der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Lenalidomid erzielt werden. Für Thalidomid – in der Kombinationstherapie mit Melphalan und

Prednison – legt der pU eine etwas niedrigere Anzahl an Tabletten als erforderlich für das 1. Behandlungsjahr zugrunde.

Außerdem ist für Prednison – in der Kombinationstherapie mit Daratumumab, Bortezomib und Melphalan – zu beachten, dass an den Tagen der Behandlung mit Daratumumab gleichzeitig eine Prämedikation mit Dexamethason erfolgt [1,2]. In diesem Fall entfällt laut Fachinformationen [1,2] die Gabe von einem zusätzlichen Kortikoid, hier Prednison, sodass abweichend vom Vorgehen des pU ein geringerer Verbrauch für Prednison zu veranschlagen ist.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.11.2023 wieder.

Dabei ist folgendes zu beachten:

- Für Daratumumab legt der pU die Kosten für sowohl die intravenöse als auch die subkutane Darreichungsform zugrunde.
- Für die Packung mit Prednison 20 mg 100 Tabletten legt der pU nicht den Festbetrag, sondern einen niedrigeren Apothekenverkaufspreis eines Präparates zugrunde, welches zudem außer Vertriebs ist.
- Für Lenalidomid zieht der pU zu einem ein Präparat mit 21 Kapseln heran, obwohl wirtschaftlichere Packungsgrößen mit 63 Kapseln zur Verfügung stehen. Zudem berücksichtigt der pU nicht den Festbetrag.
- Für 1 Durchstechflasche Cyclophosphamid 2000 mg legt der pU einen Preis zugrunde, der geringfügig von dem in der Lauer-Steuer abweicht.
- Für Thalidomid legt der pU ein Präparat mit dem entsprechenden Apothekenverkaufspreis zugrunde, welches zum Stand 15.11.2023 außer Vertriebs ist.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU erläutert, dass er ausschließlich die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe zur Herstellung parenteraler Lösungen ergeben, als sonstige GKV-Leistungen aufführt. Die ausgewiesenen Kosten dafür sind bei den vom pU veranschlagten Anzahlen von Gaben pro Jahr plausibel mit folgenden Ausnahmen: Für Bortezomib – in der Kombinationstherapie mit Daratumumab, Melphalan und Prednison sowie in der in der Kombinationstherapie mit Melphalan und Prednison – veranschlagt der pU für das 1. Behandlungsjahr eine höhere Anzahl von Zuschlägen (100 € pro applikationsfähiger Einheit) für die Herstellungskosten als die Anzahl von Gaben, die er für die Berechnung der Arzneimittelkosten verwendet. Der überzählige

angesetzte Zuschlag (jeweils 1) müsste dem darauffolgenden Behandlungsjahr zugerechnet werden. Zudem können die Kosten je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [12,13].

Aus den Fachinformationen lassen sich für alle Kombinationstherapien weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen. Dazu gehört unter anderem die Prämedikation mit Dexamethason, einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum bei Daratumumab [1,2].

Außerdem können bei intravenösen Verabreichungen entsprechend zusätzliche Kosten für Infusionen angesetzt werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

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

Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Arzneimittelkosten

Bei der vom pU veranschlagten Anzahl der Behandlungen pro Jahr sind trotz der in den Abschnitten II 2.2 und II 2.3 aufgeführten Kritikpunkte die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient je Kombinationstherapie in der Größenordnung plausibel – mit folgenden Ausnahmen:

- Die Arzneimittelkosten der folgenden Kombinationstherapien sind überschätzt, da für Lenalidomid nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße herangezogen und ein unsachgemäßer Verwurf für Dexamethason und teils für Lenalidomid berechnet wird:
 - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie
 - Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
- Für Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison sind die Arzneimittelkosten unterschätzt, da für Thalidomid ein Präparat herangezogen wird, welches zum 15.11.2023 außer Vertrieb ist.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Für alle Kombinationstherapien entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Der pU schließt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe korrekt in die von ihm berechneten Jahrestherapiekosten ein – mit folgender Ausnahme: Die

Therapien Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison sowie Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison enthalten im 1. Behandlungsjahr einen überzähligen Zuschlag (je 100 €), der dem Folgejahr zugerechnet werden müsste (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	1. Jahr: 132 554,48– 135 521,62 ^b Folgejahre: 74 216,48– 75 969,79 ^b	0	1. Jahr: 4000,00– 6200,00 ^b Folgejahre: 0–1300,00 ^b	1. Jahr: 136 554,48– 141 721,62 ^b Folgejahre: 74 216,48– 77 269,79 ^b	Bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Unter- und Obergrenze der Kosten gemäß Hilfstaxe enthalten im 1. Behandlungsjahr jeweils einen überzähligen Zuschlag (100 €), der dem darauffolgendem Folgejahr zugerechnet werden müsste.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	1. Jahr: 132 176,41– 135 278,42 ^b Folgejahre: 75 221,51– 76 974,82 ^b	0	1. Jahr: 0–2300,00 ^b Folgejahre: 0–1300,00 ^b	1. Jahr: 132 176,41– 137 578,42 ^b Folgejahre: 75 221,51– 78 274,82 ^b	Bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da für Lenalidomid nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße und für Dexamethason ein unsachgemäßer Verwurf berücksichtigt wird. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	9355,02	0	5200,00	14 555,02	Bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer sind die Arzneimittelkosten für das 1. Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel. Die abweichenden Kosten für das 2. Behandlungsjahr sind nicht dargestellt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe enthalten einen überzähligen Zuschlag (100 €), der dem 2. Behandlungsjahr zugerechnet werden müsste.
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		1. Jahr: 6831,39 Folgejahre: 1180,14	0	1. Jahr 3200,00 Folgejahre: 0	1. Jahr: 10 031,39 Folgejahre: 1180,14	Bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da für Lenalidomid nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße und für Lenalidomid (im 1. Behandlungsjahr) sowie Dexamethason ein unsachgemäßer Verwurf berücksichtigt wird. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	25 380,83	0	0	25 380,83	Der pU stellt die Kosten für das 1. Behandlungsjahr dar. Die abweichenden Kosten für das 2. Behandlungsjahr sind nicht dargestellt. Die Arzneimittelkosten sind maßgeblich durch das Heranziehen eines Präparats für Thalidomid, welches zum 15.11.2023 außer Vertrieb ist, unterschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ^c		14 103,84	0	8900,00	23 003,84	Bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. Die Obergrenze stellen die Kosten mit Daratumumab als intravenöse Darreichungsform und die Untergrenze die Kosten mit Daratumumab als subkutane Darreichungsform dar. c. nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [10] GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

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

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

II 3 Literatur

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

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2023.
2. Janssen-Cilag International. Fachinformation DARZALEX 1800 mg Injektionslösung; Stand: Februar 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) [online]. 2022 [Zugriff: 24.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5337/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_BAnz.pdf.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
5. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/#dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-14_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf.
7. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation REVLIMID Hartkapseln; Stand: September 2023.
8. Janssen-Cilag International. Fachinformation VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: Mai 2021.
9. Celgene Europe. Fachinformation Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln; Stand: April 2021.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) – Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms [online]. 2021 [Zugriff: 24.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4851/2021-05-20_AM-RL-VI_Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason_Multiples-Myelom_BAnz.pdf.
11. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppe 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 24.11.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html?view=main>.
12. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Belantamab-Mafodotin (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9829/2023-10-05_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-927_TrG.pdf.