



IQWiG-Berichte – Nr. 1090

Carfilzomib (multiples Myelom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-08
Version: 1.0
Stand: 13.04.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.01.2021

Interne Auftragsnummer

A21-08

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Christiane Balg
- Gertrud Egger
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Simone Johner
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum

Schlagwörter: Carfilzomib, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03158688

Keywords: Carfilzomib, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03158688

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	25
2.4.3 Ergebnisse	27
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	34
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	35
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	35
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	39
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	41
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	41
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	41
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	41
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	41
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	42
3.2.1 Behandlungsdauer	42
3.2.2 Verbrauch	44

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	45
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	46
3.2.6	Versorgungsanteile.....	46
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	47
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	47
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	48
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
5	Literatur	55
Anhang A	Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CANDOR	58
A.1	Mortalität.....	58
A.2	Nebenwirkungen	59
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	62
Anhang C	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Morbidität und Gesundheitsbezogener Lebensqualität	73
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason.....	3
Tabelle 3: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	16
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Daratumumab	19
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	20
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	21
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	23
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	26
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	28
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason	29
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	36
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason	39
Tabelle 19: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	40

Tabelle 20: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	47
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	48
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	49
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	63
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	67
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	68
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	69
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	58
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs (ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	59
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	59
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (UEs) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	60
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	60
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Thrombozytopenie (schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMQ	Amgen MedDRA-Query
CD38	Cluster of Differentiation 38
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging-System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MD	Mittelwertdifferenz
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)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Carfilzomib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2021 übermittelt.

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

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

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.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Carfilzomib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason (im Folgenden Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none">▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU wählt aus den benannten Optionen Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (im Folgenden Carfilzomib + Dexamethason) als Vergleichstherapie aus und folgt damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CANDOR herangezogen.

Studiendesign

Bei der Studie CANDOR handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason mit Carfilzomib + Dexamethason. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nach der letzten Behandlung rezidivierten oder progressiven multiplen Myelom eingeschlossen, die bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten hatten. Alle Patientinnen und Patienten mussten einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen.

Die in die Studie CANDOR eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason (N = 312) oder einer Behandlung mit Carfilzomib + Dexamethason (N = 154) randomisiert zugeteilt.

Behandelt wurde bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder für maximal 4 Jahre. Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitestgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie CANDOR war das progressionsfreie Überleben (PFS). Als patientenrelevante sekundäre und ergänzende Endpunkte wurden Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Es liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor (1. Datenschnitt: 14.07.2019; 2. Datenschnitt: 15.06.2020). Der 2. Datenschnitt bildet den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CANDOR als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft, für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie CANDOR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQ] Core 30 [C30])

Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ Multiple Myeloma 20 [MY20])

Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-MY20 zur Symptomatik (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

Für den Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-C30 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) statistisch signifikante Unterschiede zwischen

den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-MY20

Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-MY20 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Körperbild, Zukunftsperspektiven) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UEs

Für Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diarrhö (UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Thrombozytopenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Thrombozytopenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich 1 positiver und 2 negative Effekte von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt.

Insgesamt liegen ausschließlich Effekte in einzelnen spezifischen UEs vor. Im Wesentlichen stehen sich hierbei in der Endpunktkategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege und ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – ebenfalls mit dem Ausmaß gering – für den Endpunkt Thrombozytopenie gegenüber. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs sowie infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Analysen bzw. Daten vor. Zusammenfassend ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason gegenüber Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt.

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

Tabelle 3: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason (im Folgenden Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt ist.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den benannten Optionen Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (im Folgenden Carfilzomib + Dexamethason) als Vergleichstherapie aus und folgt damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Carfilzomib (Stand zum 15.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Carfilzomib (letzte Suche am 15.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Carfilzomib (letzte Suche am 15.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Carfilzomib (letzte Suche am 15.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Carfilzomib (letzte Suche am 22.01.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CANDOR	ja	ja	nein	nein ^d	ja [3-5]	ja [6,7]

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 öffentliche Quellen

d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CANDOR herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CANDOR	RCT ^b , offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiertem oder progressivem multiplem Myelom, mit 1 bis 3 Vortherapien ^c und ECOG-PS 0 bis 2	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason (N = 312) Carfilzomib + Dexamethason (N = 154)	Screening ^d : ≤ 21 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten, maximal 4 Jahre Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie 1. Datenschnitt: 14.07.2019 ^f 2. Datenschnitt: 15.06.2020 ^g	102 Studienzentren in Australien, Belgien, Bulgarien, Frankreich, Griechenland, Japan, Kanada, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Südkorea, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich Zeitraum: 06/2017 – laufend	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Randomisierung im Verhältnis 2:1</p> <p>c. Induktionstherapie gefolgt von Stammzelltransplantation und Konsolidierungs- / Erhaltungstherapie wird als 1 Therapielinie angesehen</p> <p>d. bei Ausschluss einmaliges erneutes Screening nach Ermessen der Ärztin / des Arztes möglich</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. 1. Interimsanalyse für Gesamtüberleben (geplant nach etwa 188 PFS-Ereignissen)</p> <p>g. 2. Interimsanalyse für Gesamtüberleben nach etwa 36 Monaten. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens erfolgt nach 230 Ereignissen oder nach 58 Monaten, je nachdem was früher eintritt</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CANDOR	<p>Carfilzomib^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 20 mg/m² Körperoberfläche^b i. v. an den Tagen 1 und 2, anschließend 56 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 ▪ ab Zyklus 2: 56 mg/m² Körperoberfläche i. v. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 <p>+</p> <p>Daratumumab^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 8 mg/kg Körpergewicht i. v. an den Tagen 1 und 2, anschließend 16 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 8, 15 und 22 ▪ Zyklus 2: 16 mg/kg Körpergewicht i. v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 ▪ Zyklen 3–6: 16 mg/kg Körpergewicht i. v. an den Tagen 1, und 15 ▪ ab Zyklus 7: 16 mg/kg Körpergewicht i. v. an Tag 1 <p>+</p> <p>Dexamethason^a</p> <p>alle Zyklen: 20 mg i. v. an den Tagen 1 und 2, i. v. oder p. o. an den Tagen 8, 9, 15 und 16, anschließend 40 mg i. v. oder p. o. an Tag 22</p> <p>Zykluslänge: 28 Tage</p>	<p>Carfilzomib</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 20 mg/m² Körperoberfläche^b i. v. an den Tagen 1 und 2, anschließend 56 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 ▪ ab Zyklus 2: 56 mg/m² Körperoberfläche i. v. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 <p>+</p> <p>Dexamethason</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Zyklen 1: 20 mg i. v. an den Tagen 1 und 2, i. v. oder p. o. an den Tagen 8, 9, 15 und 16, anschließend 40 mg an Tag 22 <p>Zykluslänge: 28 Tage</p>
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib: Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen oder Therapieabbruch aufgrund von UEs ▪ Daratumumab: Dosisanpassungen bei einer Veränderung des Körpergewichts um $\geq 10\%$ sowie Dosisverzögerung, Pausieren der Dosis oder Therapieabbruch aufgrund von UEs ▪ Dexamethason: Dosisanpassungen bei einem Alter > 75 Jahre sowie aufgrund von UEs, bei Abbruch der Carfilzomib-Therapie konnte Dexamethason an Tagen ohne Daratumumab-Infusion im Ermessen des Arztes ausgelassen werden; Therapieabbruch aufgrund von UEs möglich 		
<p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Vorbehandlung mit Carfilzomib oder Daratumumab war unter bestimmten Kriterien erlaubt (Erreichen einer mindestens partiellen Remission, keine Unverträglichkeit, kein Rezidiv innerhalb ≤ 60 Tagen nach Therapieabbruch, ≥ 6-monatiges behandlungsfreies Intervall) <p>Prämedikation vor Infusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für Carfilzomib <ul style="list-style-type: none"> ▫ Prähydratation in Zyklus 1 mit 250 ml NaCl-Lösung; An Tagen, an denen Daratumumab gegeben wurde, war für Patientinnen und Patienten im Interventionsarm keine Prähydratation erforderlich, nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers konnte in Zyklus 1 an den Tagen 9 und 16 dennoch eine Prähydratation erfolgen. ▪ für Daratumumab <ul style="list-style-type: none"> ▫ Paracetamol p. o. oder i. v. ▫ Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) ▫ Leukotrieninhibitor (z. B. Montelukast) 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ antivirale Prophylaxe (z. B. Valaciclovir) ▪ Hydratation zur Prophylaxe einer myelombedingten Nierenerkrankung ▪ Thromboseprophylaxe (z. B. Aspirin, niedermolekulares Heparin) ▪ Tumorlyse-Syndrom-Prophylaxe mit Harnsäure-senkenden Wirkstoffen (z. B. Allopurinol) ▪ Protonenpumpen-Inhibitor (z. B. Omeprazol) während der Dexamethason-Therapie 	
	Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien und Bestrahlung ▪ Langzeit-Kortikosteroide für nicht maligne Erkrankungen 	
	Nachbehandlung nach Infusion <ul style="list-style-type: none"> ▪ für Daratumumab <ul style="list-style-type: none"> ▫ mittel oder lang wirksame Kortikosteroide^c ▫ Antihistaminikum^d (z. B. Diphenhydramin) ▫ Leukotrieninhibitor^d (z. B. Montelukast) ▫ kurz wirksames β_2-Sympathomimetikum^d (z. B. inhalatives Salbutamol) ▫ Arzneimittel zur Kontrolle einer vorhandenen Lungenerkrankung^d (z. B. lang wirksame β_2-Sympathomimetika) 	
a. An Tagen, an denen > 1 Arzneimittel gegeben wurde, war die Reihenfolge der Medikation: Dexamethason, Prämedikation für Daratumumab, Carfilzomib, Daratumumab, Postmedikation für Daratumumab. b. Höchstdosis entspricht der Dosis für 2,2 mg/m ² c. Bleiben bei den ersten 3 Infusionen infusionsbezogene Reaktionen aus, liegt die Kortikosteroidgabe nach der Infusion im Ermessen der Prüferin / des Prüfers. d. obligatorische Nachbehandlung für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für respiratorische Komplikationen i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; p. o.: peroral; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Bei der Studie CANDOR handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason mit Carfilzomib + Dexamethason.

In die Studie CANDOR wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nach der letzten Behandlung rezidierten oder progressiven multiplen Myelom eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach einer vorangegangenen Therapie mit Carfilzomib oder Daratumumab war unter bestimmten Kriterien erlaubt, ebenso eine Refraktärität gegenüber einer vorherigen Therapie mit Lenalidomid oder einem Proteasominhibitor (Carfilzomib ausgenommen). Alle Patientinnen und Patienten mussten einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen.

312 Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason und 154 einer Behandlung mit Carfilzomib + Dexamethason randomisiert

zugeteilt. Die Zuteilung der Patientinnen und Patienten auf die Studienarme erfolgte im Verhältnis 2:1 und wurde stratifiziert nach Internationales-Staging-System(ISS)-Stadium (1 oder 2 vs. 3), vorheriger Therapie mit einem Proteasominhibitor (ja vs. nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1 vs. ≥ 2) und vorheriger Therapie mit einem Antikörper gegen das Cluster-of-Differentiation 38[CD38]-Antigen.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen in 28-Tage-Zyklen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder für maximal 4 Jahre. Die Anwendung von Carfilzomib, Daratumumab und Dexamethason entsprach in beiden Studienarmen weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation [8,9]. Für Dexamethason ist in der Fachinformation [8] für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren nach der 1. Behandlungswoche eine Reduktion der Dosis auf 20 mg pro Woche vorgesehen. In der Studie CANDOR erhielten > 75 -Jährige im 1. Zyklus der Therapie mit Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason zusätzlich weitere 8 mg Dexamethason an den Tagen 9 und 16. Im Vergleichsarm hingegen wurde für Patientinnen und Patienten > 75 Jahre die wöchentliche Dosis von Dexamethason in allen Zyklen auf 20 mg reduziert. Im Interventionsarm waren 8 % der Patientinnen und Patienten > 75 Jahre und wurden somit abweichend von der Fachinformation behandelt. Dies hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Primärer Endpunkt der Studie CANDOR war das progressionsfreie Überleben (PFS). Als patientenrelevante sekundäre und ergänzende Endpunkte wurden Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Datenschnitte

Für die Studie CANDOR war der 1. Datenschnitt nach ca. 188 PFS-Ereignissen geplant und ein 2. und 3. Datenschnitt für die Analysen des Gesamtüberlebens etwa 36 bzw. 48 Monate nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten. Der finale Datenschnitt ist nach Eintreten von etwa 230 Todesfällen oder 58 Monate nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten geplant. Der pU legt mit dem aktuellen Dossier Ergebnisse zu folgenden Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt vom 14.07.2019 (geplant nach 188 PFS-Ereignissen)
- 2. Datenschnitt vom 15.06.2020 (etwa 36 Monate nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten)

Der pU trifft seine Aussagen primär auf Basis der Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (14.07.2019), zieht zum Teil jedoch auch die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (15.06.2020) heran, wenn er die Unterschiede zwischen den Ergebnissen als relevant erachtet. Eine Begründung für dieses Vorgehen gibt der pU nicht an. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird entgegen dem Vorgehen des pU ausschließlich der geplante 2. Datenschnitt als längster verfügbarer Beobachtungszeitraum herangezogen.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CANDOR	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up, Tod oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ MY20), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 (+3) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20	bis 30 (+3) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

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

Charakterisierung der Studienpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N^a = 312	Carfilzomib + Dexamethason N^a = 154
CANDOR		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	64 (10)
Geschlecht [w / m], %	43 / 57	41 / 59
ISS-Stadium bei Studienbeginn, n (%)		
I	147 (47)	79 (51)
II	103 (33)	48 (31)
III	61 (20)	27 (18)
unbekannt	1 (< 1)	0 (0)
Zeit seit Erstdiagnose [Monate], Mittelwert (SD)	47,9 (34,7)	44,0 (36,6)
Abstammung, n (%)		
weiß	243 (78)	123 (80)
asiatisch	46 (15)	20 (13)
schwarz oder afroamerikanisch	7 (2)	2 (1)
andere	16 (5)	9 (6)
ECOG-PS, n (%)		
0 oder 1	295 (95)	147 (95)
2	15 (5)	7 (5)
fehlend	2 (< 1)	0 (0)
zytogenetische Risikogruppe bestimmt mittels FISH, n (%)		
hoch	48 (15)	26 (17)
Standard	104 (33)	52 (34)
unbekannt	160 (51)	76 (49)
Anzahl der Vortherapien, n (%)		
1	144 (46)	70 (46)
2	99 (32)	46 (30)
3	69 (22)	37 (24)
> 3	0 (0)	1 (1)
Vortherapien, n (%)		
Bortezomib oder Ixazomib	289 (93)	137 (89)
Lenalidomid	123 (39)	74 (48)
IMiD	206 (66)	110 (71)
Proteasominhibitor	290 (93)	139 (90)
CD38-Antikörper	1 (< 1)	0 (0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N ^a = 312	Carfilzomib + Dexamethason N ^a = 154
refraktär auf vorherige Therapien, n (%)		
Bortezomib oder Ixazomib	100 (32)	55 (36)
Lenalidomid	99 (32)	55 (36)
IMiD	130 (42)	65 (42)
Proteasominhibitor	102 (33)	55 (36)
vorherige Transplantation, n (%)		
ja	195 (63)	75 (49)
nein	117 (38)	79 (51)
vorhandene Knochenläsionen, n (%)		
ja	190 (61)	95 (62)
nein	122 (39)	59 (38)
multiples Myelom Subtyp, n (%)		
IgG	178 (57)	88 (57)
IgA	70 (22)	31 (20)
IgD	2 (< 1)	2 (1)
keiner	62 (20)	33 (21)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^b	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b. Studienabbruch zum 1. Datenschnitt (14.07.2019), n (%): 20 (6,4) im Interventionsarm vs. 11 (7,1) im Vergleichsarm CD38: Cluster of Differentiation 38; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IMiD: immunmodulierende Substanz; ISS: Internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zwischen den Studienarmen der Studie CANDOR sind überwiegend vergleichbar. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Mittel 63 bis 64 Jahre alt und zu knapp 60 % männlich. Bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn das ISS-Stadium I vor und bei etwa 19 % ISS-Stadium III. Seit der Erstdiagnose der Krankheitsprogression bzw. des Rezidivs waren zu Studienbeginn im Mittel etwa 46 Monate vergangen. Hinsichtlich einer Vortherapie mit Lenalidomid lagen leichte Imbalancen zwischen den Studienarmen vor: Eine solche Vortherapie hatten im Carfilzomib + Dexamethason-Arm bereits 48 % der Patientinnen und Patienten erhalten, im Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason-Arm waren es 39 %. Weiterhin hatten im Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason-Arm mehr Patientinnen und Patienten (63 %) eine Transplantation erhalten als im Vergleichsarm (49 %).

In beiden Studienarmen hatten ca. 90 % der Patientinnen und Patienten in einer der Vortherapien einen Proteasominhibitor (v. a. Bortezomib oder Ixazomib) erhalten. Insgesamt war die Erkrankung bei ca. 1 Drittel der Patientinnen und Patienten refraktär auf eine Vortherapie mit einem Proteasominhibitor, wobei hierzu keine Angaben bezogen auf die letzte Therapielinie vorliegen. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte bei Einschluss in die Studie CANDOR bereits 2 oder 3 Vortherapien erhalten. Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber dem in der Studie eingesetzten Proteasominhibitor Carfilzomib waren, waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Der pU macht keine Angaben dazu, warum bei circa einem Drittel der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Carfilzomib trotz bestehender Refraktärität gegenüber einem anderen Proteasominhibitor geeignet war. In der Studie zeigt sich zumindest keine Effektmodifikation für das Merkmal Refraktärität gegenüber einem Proteasominhibitor (Bortezomib oder Ixazomib).

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

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

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 312	Carfilzomib + Dexamethason N = 154
CANDOR (2. Datenschnitt [15.06.2020])		
Behandlungsdauer [Monate] ^a		
Median [Min; Max]	18,5 [0; 35]	9,4 [0; 33]
Mittelwert (SD)	17,8 (10,9)	12,8 (10,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	27,3 [0; 34]	26,2 [0; 36]
Mittelwert (SD)	22,7 (9,5)	21,6 (9,7)
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Min; Max]	19,6 [1; 35]	10,8 [1; 33]
Mittelwert (SD)	17,9 (10,6)	13,8 (10,0)
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) ^c		
Median [Min; Max]	19,6 [1; 35]	10,8 [1; 33]
Mittelwert (SD)	17,9 (10,7)	13,8 (10,0)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c		
Median [Min; Max]	19,6 [1; 35]	10,9 [1; 33]
Mittelwert (SD)	17,9 (10,7)	13,9 (10,0)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30) ^c		
Median [Min; Max]	19,6 [1; 35]	10,8 [1; 33]
Mittelwert (SD)	17,9 (10,6)	13,8 (10,0)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20) ^c		
Median [Min; Max]	19,6 [1; 35]	10,8 [1; 33]
Mittelwert (SD)	17,9 (10,7)	13,8 (10,0)
Nebenwirkungen ^a		
Median [Min; Max]	19,2 [0; 34]	10,3 [0; 33]
Mittelwert (SD)	18,1 (10,5)	13,4 (9,8)
a. Angaben basierend auf der Safety-Population: N = 308 Intervention vs. N = 153 Vergleich b. berechnet als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung c. Anzahl Patientinnen und Patienten abweichend, die abweichenden Werte sind Tabelle 16 zu entnehmen. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer ist in der Studie CANDOR im Interventionsarm etwa doppelt so lang wie im Vergleichsarm (Median: 18,5 vs. 9,4 Monate). Dementsprechend sind auch die Beobachtungsdauern der Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen im Interventionsarm im Median etwa doppelt so lang wie im Vergleichsarm. Einzig die mediane Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben ist zwischen beiden Studienarmen vergleichbar.

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

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 312	Carfilzomib + Dexamethason N = 154
CANDOR (1. Datenschnitt [14.07.2019])		
Gesamt	74 (23,7)	70 (45,5)
Dexamethason	44 (14,1)	39 (25,3)
Lenalidomid	34 (10,9)	25 (16,2)
Pomalidomid	14 (4,5)	15 (9,7)
Daratumumab	4 (1,3)	24 (15,6)
Cyclophosphamid	19 (6,1)	8 (5,2)
Bortezomib	5 (1,6)	8 (5,2)
Etoposid	7 (2,2)	4 (2,6)
Doxorubicin	5 (1,6)	6 (3,9)
Cisplatin	6 (1,9)	4 (2,6)
Ixazomib	6 (1,9)	2 (1,3)
Dexamethason /Lenalidomid	6 (1,9)	1 (0,6)
Elotuzumab	5 (1,6)	2 (1,3)
Dexamethason /Pomalidomid	4 (1,3)	2 (1,3)
Thalidomid	4 (1,3)	2 (1,3)
Carfilzomib	3 (1,0)	3 (1,9)
Melphalan	2 (0,6)	4 (2,6)
antineoplastische Wirkstoffe	2 (0,6)	3 (1,9)
Bendamustin	2 (0,6)	3 (1,9)
monoklonale Antikörper	1 (0,3)	3 (1,9)
Isatuximab	0 (0)	2 (1,3)

n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der Studie CANDOR waren keine Einschränkungen hinsichtlich möglicher Folgetherapien vorgegeben.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie zum 1. Datenschnitt (14.07.2019) war im Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason-Arm niedriger verglichen mit dem Carfilzomib + Dexamethason-Arm (23,7 % vs. 45,5 %). Die Art der Folgetherapien zum 1. Datenschnitt war in beiden Studienarmen weitgehend vergleichbar. Der deutlichste Unterschied zeigt sich darin, dass im Anschluss an eine Behandlung mit Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason nur ca. 1 % der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie mit Daratumumab erhielten, während im Anschluss an eine Behandlung mit Carfilzomib + Dexamethason ca. 16 % der Patientinnen und Patienten Daratumumab erhielten.

Zum für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten 2. Datenschnitt (15.06.2020) liegen keine Angaben zu Folgetherapien vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

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

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Ergebnisse der Studie CANDOR auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Zum einen seien die Patientencharakteristika mit den epidemiologischen Daten in Deutschland vergleichbar [10] und die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer stammten überwiegend (66,5 %) aus Europa. Gemäß pU lägen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen

vor, die sich insbesondere in Bezug auf Deutschland auf die Studienergebnisse auswirken könnten.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, gemessen anhand der Skalen zur Symptomatik des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ) Core 30 (C30)
 - Symptomatik, gemessen anhand der Skalen zur Symptomatik des EORTC QLQ Multiple Myeloma 20 (MY20)
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
 - EORTC QLQ-MY20, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - infusionsbedingte Reaktionen
 - 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 der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)	EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs ^b
CANDOR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	ja
a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Diarrhö (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“, „Thrombozytopenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“. c. keine verwertbaren Analysen bzw. Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis											

Anmerkung zu den Responderanalysen zu den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

- Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [11,12] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur mittleren Veränderung zum Studienende im Vergleich zum Behandlungsbeginn herangezogen. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen sind in Anhang C ergänzend dargestellt.
- Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-MY20 jeweils Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [11,12] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten

spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Unter bestimmten Bedingungen wird eine Responseschwelle von 10 Punkten für die Skalen des EORTC QLQ-C30 in Kombination mit einem indikationsspezifischen Zusatzmodul als eine hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (70 % der getroffenen Aussagen identisch, Unterschied maximal 1 Änderungsschritt auf der Skala, siehe [13]). Dies trifft allerdings auf den EORTC QLQ-C30 in Kombination mit dem EORTC QLQ-MY20 nicht zu. Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur mittleren Veränderung zum Studienende im Vergleich zum Behandlungsbeginn herangezogen.

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen mit der Responseschwelle von 10 Punkten sind in Anhang C ergänzend dargestellt.

- Insgesamt ist anzumerken, dass der pU keine Angaben dazu macht, welche genauen statistischen Modelle er für die oben genannten Responderanalysen verwendet hat.

Anmerkungen zu Nebenwirkungen

Für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte liegen keine verwertbaren Daten vor:

- Abbruch wegen UEs: Der pU legt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs Auswertungen zur Odds Ratio, zum relativen Risiko (RR) sowie zur absoluten Risikoreduktion vor, Auswertungen zum Hazard Ratio (HR) fehlen. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen können die vom pU vorgelegten Responderanalysen nicht als Ersatz für die fehlenden Ereigniszeitanalysen (HR) herangezogen werden.
- Infusionsbedingte Reaktionen: Der pU legt verschiedene Operationalisierungen für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen vor:
 - Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (bevorzugter Begriff [PT], UEs) – vom pU als infusionsbedingte Reaktionen bezeichnet
 - Infusionsreaktion (Amgen Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung[MedDRA]-Query [AMQ, Narrow Scope]) für Carfilzomib: Auswertungen je für UEs, SUEs und schwere UEs zum Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis und Ereignis am gleichen Tag der 1. Carfilzomib-Dosis
 - Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktionen (AMQ [Narrow Scope]) für Daratumumab: Auswertungen je für UEs, SUEs und schwere UEs zum Ereignis am gleichen oder am nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis und Ereignis am gleichen oder am nächsten Tag der 1. Daratumumab-Dosis

Auffällig bei der Betrachtung der verschiedenen Operationalisierungen ist, dass sich für die vom pU vorgelegten AMQs jeweils deutlich höhere Ereignisraten zeigen als für das

PT infusionsbedingte Reaktionen (z. B. Infusionsreaktion am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis [UEs für Carfilzomib]: 139 [45,1 %] vs. 48 [31,4 %]; Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion [PT, UEs]: 25 [8,1 %] vs. 3 [2,0 %]). Für alle vom pU für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen vorgelegten Auswertungen liegen keine genauen Angaben zur Operationalisierung vor: So bleibt unklar, welche einzelnen PTs in die Auswertungen der AMQs eingingen und auf welche Art die Erhebung des PT erfolgte (z. B. der Zeitraum, innerhalb dessen ein UE auftreten musste, um in die Auswertung einzugehen). Somit kann nicht nachvollzogen werden, wie die Unterschiede in den Ergebnissen zustande kommen. Des Weiteren legt der pU für seine Auswertungen zu AMQs ausschließlich solche Auswertungen vor, in denen die aufgetretenen Ereignisse den einzelnen Wirkstoffen Carfilzomib bzw. Daratumumab zugeordnet werden. Für eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse ist hingegen eine Auswertung über die in den Studienarmen insgesamt aufgetretenen Ereignisse erforderlich. Zusammenfassend liegen aus den genannten Gründen für keine der vom pU vorgelegten Operationalisierungen zum Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen verwertbare Daten vor.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs ^b
CANDOR	N	N	H ^{c, d, e}	H ^{c, d, e}	H ^{c, d, e}	H ^{c, d, e}	H ^{c, d, e}	H ^f	H ^f	– ^g	– ^g	H ^{c, f}

a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Diarrhö (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]““, „Thrombozytopenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]““.
 c. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 d. im Studienverlauf stark abnehmende Rückläufe, welche sich zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterscheiden (> 10 %-Punkte)
 e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (im Falle von UEs betrifft dieser Aspekt ausschließlich nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs)
 f. unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen aus potenziell informativen Gründen
 g. keine verwertbare Analyse bzw. Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Aufgrund des hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten, der im Studienverlauf stark abnehmenden und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Rückläufe sowie der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik (Skalen zur Symptomatik des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20), gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20) sowie zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als hoch eingestuft. Auch der pU schätzt das Verzerrungspotenzial dieser

Endpunkte als hoch ein, was er jedoch ausschließlich mit der fehlenden Verblindung bei Endpunkterhebung durch Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten begründet.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs sowie für Diarrhö (PT, UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) wird als hoch eingestuft, da hier unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen aus potenziell informativen Gründen vorliegen. Bei den Ergebnissen des nicht schwerwiegenden / nicht schweren UE Diarrhö trägt zudem die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zu dem hohen Verzerrungspotenzial bei. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs sowie für die Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs) sowie Thrombozytopenie (schwere UEs) weicht die Einschätzung des Verzerrungspotenzials von der des pU ab, der für alle schwerwiegenden / schweren UEs jeweils von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht. Für Diarrhö (UEs) entspricht die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der des pU, der aufgrund der fehlenden Verblindung ebenfalls von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgeht.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason mit Carfilzomib + Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A, Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
CANDOR					
Mortalität					
Gesamtüberleben	312	n. e. 89 (28,5)	154	33,2 [33,2; n. b.] 51 (33,1)	0,76 [0,54; 1,07]; 0,118 ^a
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^b	308	0,3 [0,2; 0,3] 307 (99,7)	153	0,5 [0,3; 0,5] 148 (96,7)	–
SUEs ^b	308	10,4 [8,5; 13,7] 192 (62,3)	153	13,2 [7,6; 28,7] 75 (49,0)	1,16 [0,89; 1,51]; 0,279 ^c
schwere UEs ^{b, d}	308	1,7 [1,1; 2,5] 267 (86,7)	153	2,6 [1,9; 3,5] 116 (75,8)	1,22 [0,98; 1,51]; 0,080 ^c
Abbruch wegen UEs	308	k. A. 85 (27,6)	153	k. A. 38 (24,8)	k. A. ^e
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten vorhanden ^f				
Diarrhö (PT, UEs)	308	n. e. [22,5; n. b.] 110 (35,7)	153	n. e. 26 (17,0)	2,02 [1,32; 3,09]; 0,001 ^c
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs ^d)	308	n. e. 15 (4,9)	153	n. e. 14 (9,2)	0,47 [0,23; 0,98]; 0,040 ^c
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs ^d)	308	n. e. 76 (24,7)	153	n. e. 25 (16,3)	1,57 [1,00; 2,47]; 0,049 ^c
a. HR und 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Modell, 2-seitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren b. Gesamtrate ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden, definiert als die PTs „Plasmazellmyelom“ [vom pU als multiples Myelom bezeichnet) und „Plasmozytom“ c. keine Angabe zum verwendeten Modell, 2-seitiger p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. Der pU legt keine Auswertungen zum HR vor, Angaben zum RR können aufgrund der stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht herangezogen werden. f. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason			Carfilzomib + Dexamethason			Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	
	CANDOR						
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c							
Fatigue	281	31,5 (24,19)	2,8 (0,90)	128	29,1 (23,46)	2,6 (1,43)	0,1 [-3,19, 3,45]; 0,939
Übelkeit und Erbrechen	281	3,2 (10,62)	1,6 (0,28)	128	2,1 (7,25)	0,7 (0,56)	0,9 [-0,31, 2,14]; 0,142
Schmerz	281	29,6 (28,43)	-3,0 (0,94)	128	25,8 (27,34)	-2,7 (1,50)	-0,2 [-3,70, 3,25]; 0,897
Dyspnoe	281	12,6 (20,51)	8,2 (1,00)	128	12,5 (20,06)	11,4 (1,61)	-3,3 [-6,97, 0,47]; 0,086
Schlaflosigkeit	281	19,3 (26,16)	4,5 (1,10)	128	17,7 (27,09)	2,3 (1,76)	2,3 [-1,81, 6,36]; 0,275
Appetitlosigkeit	281	11,4 (20,43)	-0,7 (0,46)	128	7,3 (19,14)	0,6 (0,86)	-1,3 [-3,18, 0,68]; 0,204
Verstopfung	281	11,2 (22,41)	-1,5 (0,81)	128	5,5 (14,36)	-2,3 (1,28)	0,8 [-2,17, 3,82]; 0,589
Diarrhö	281	6,2 (15,98)	3,3 (0,75)	128	4,7 (13,05)	2,8 (1,25)	0,5 [-2,38, 3,35]; 0,741
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) ^c							
Krankheitssymptome	278	77,3 (19,58)	3,8 (0,68)	128	78,6 (19,97)	3,1 (0,99)	0,7 [-1,51; 2,99]; 0,517
Nebenwirkungen	278	85,8 (13,17)	-3,3 (0,57)	128	88,8 (11,87)	-2,6 (0,82)	-0,7 [-2,56; 1,22]; 0,488
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	278	67,26 (18,88)	-0,33 (0,73)	127	72,93 (16,64)	-0,93 (1,06)	0,60 [-1,85; 3,05]; 0,632
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^d							
globaler Gesundheitsstatus	281	61,9 (20,12)	0,3 (0,74)	128	66,9 (17,73)	-0,4 (1,18)	0,6 [-2,11, 3,37]; 0,652
physische Funktion	281	76,8 (21,73)	-2,3 (0,74)	128	82,2 (17,19)	-3,4 (1,15)	1,0 [-1,67, 3,73]; 0,454
Rollenfunktion	281	75,3 (27,43)	-4,5 (1,03)	128	78,3 (27,15)	-6,6 (1,62)	2,1 [-1,65, 5,90]; 0,269

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason			Carfilzomib + Dexamethason			Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	
	emotionale Funktion	281	81,3 (19,64)	-0,2 (0,75)	128	82,1 (16,67)	
kognitive Funktion	281	85,8 (17,81)	-4,0 (0,77)	128	87,6 (17,15)	-3,2 (1,22)	-0,8 [-3,62, 2,06]; 0,590
soziale Funktion	281	77,9 (26,83)	-4,5 (0,95)	128	83,2 (23,71)	-6,2 (1,50)	1,7 [-1,77, 5,22]; 0,334
EORTC QLQ-MY20 ^d							
Körperbild	278	81,4 (27,21)	-2,0 (1,15)	128	86,5 (20,25)	-2,7 (1,67)	0,7 [-3,18; 4,50]; 0,735
Zukunftsperspektiven	278	66,0 (26,55)	7,3 (0,94)	128	67,1 (26,47)	6,7 (1,37)	0,6 [-2,52; 3,69]; 0,710

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b. MMRM mit Zeit und Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate
 c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
 d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand bzw. bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala

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

Der pU trifft seine Aussagen zu den Endpunkten primär auf Basis der Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (14.07.2019), zieht zum Teil jedoch auch die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (15.06.2020) heran, wenn er die Unterschiede zwischen den Ergebnissen als relevant erachtet. Eine Begründung für sein Vorgehen gibt der pU nicht an. In diesem Bericht beziehen sich alle Aussagen auf die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt (15.06.2020).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie CANDOR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht. Der pU basiert diese Einschätzung auf einer Metaanalyse über die Studien CANDOR und CASTOR (Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason). Da in der Studie CASTOR die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Intervention (Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason) nicht untersucht wurde, ist die Studie CASTOR und damit die vom pU für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegte Metanalyse für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertungen zur mittleren Veränderung zum Studienende im Vergleich zum Behandlungsbeginn über den gesamten Studienverlauf herangezogen. Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zwar die Ergebnisse der Responderanalysen heranzieht, endpunktübergreifend für die Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aber ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-MY20, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertungen zur mittleren Veränderung zum Studienende im Vergleich zum Behandlungsbeginn über den gesamten Studienverlauf herangezogen. Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-MY20 zur Symptomatik (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Fragebogen EORTC QLQ-MY20 die Ergebnisse der Responderanalysen heranzieht und den gesamten Fragebogen EORTC QLQ-MY20 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet. Dabei leitet er für die gesundheitsbezogene Lebensqualität endpunktübergreifend einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der Studie CANDOR mit der EQ-5D VAS erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Auswertung zur mittleren Veränderung zum Studienende im Vergleich zum Behandlungsbeginn über den gesamten Studienverlauf herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) die Ergebnisse der Responderanalysen heranzieht und daraus einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertungen zur mittleren Veränderung zum Studienende im Vergleich zum Behandlungsbeginn über den gesamten Studienverlauf herangezogen. Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-C30 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse der Responderanalysen heranzieht und für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität übergreifend einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

EORTC QLQ-MY20

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-MY20, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertungen zur mittleren Veränderung zum Studienende im Vergleich zum Behandlungsbeginn über den gesamten Studienverlauf herangezogen. Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-MY20 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Körperbild, Zukunftsperspektiven) statistisch

signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Fragebogen EORTC QLQ-MY20 die Ergebnisse der Responderanalysen heranzieht und für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität übergreifend einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs

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

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen übergreifend keinen Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für Abbruch wegen UEs die Ergebnisse des relativen Risikos (RR) heranzieht und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen übergreifend keinen Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial ableitet.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen Ergebnisse verschiedener Operationalisierungen heranzieht (siehe Abschnitt 2.4.1) und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen übergreifend keinen Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial ableitet.

Diarrhö (UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen übergreifend keinen Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial ableitet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen übergreifend keinen Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial ableitet.

Thrombozytopenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Thrombozytopenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen übergreifend keinen Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (≤ 75 Jahre / > 75 Jahre)
- ISS-Stadium bei Studienbeginn (I oder II / III)

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

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert $< 0,05$)

vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die stetigen Auswertungen zu den Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (jeweils erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-MY20) sowie zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU jeweils keine Auswertungen zu Subgruppen vor. Für die vorgelegten Subgruppenanalysen zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität (jeweils erhoben mit dem EORTC QLQ-C30) entsprechen die vom pU vorgelegten Interaktions-p-Werte nicht den Effektschätzungen (Mittelwertdifferenz [MD] und jeweiligem 95%-Konfidenzintervall [KI]) innerhalb der Subgruppenmerkmale. Daher war eine Einschätzung einer möglichen Effektmodifikation auf Grundlage dieser p-Werte nicht möglich. Dennoch ließen die vom pU gelieferten Subgruppenanalysen den Schluss zu, dass keine relevanten Effektmodifikationen durch die betrachteten Merkmale vorlagen.

Insgesamt wurden zu keinem der patientenrelevanten Endpunkte gemäß der beschriebenen Methodik relevante Effektmodifikationen durch Alter, Geschlecht oder ISS-Stadium bei Studienbeginn identifiziert.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

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

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Veränderung zu Studienende (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. 33,2 HR: 0,76 [0,54; 1,07]; p = 0,118	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	2,8 vs. 2,6 MD: 0,1 [-3,19, 3,45]; p = 0,939	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,6 vs. 0,7 MD: 0,9 [-0,31, 2,14]; p = 0,142	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	-3,0 vs. -2,7 MD: -0,2 [-3,70, 3,25]; p = 0,897	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	8,2 vs. 11,4 MD: -3,3 [-6,97, 0,47]; p = 0,086	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	4,5 vs. 2,3 MD: 2,3 [-1,81, 6,36]; p = 0,275	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	-0,7 vs. 0,6 MD: -1,3 [-3,18, 0,68]; p = 0,204	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	-1,5 vs. -2,3 MD: 0,8 [-2,17, 3,82]; p = 0,589	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	3,3 vs. 2,8 MD: 0,5 [-2,38, 3,35]; p = 0,741	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Veränderung zu Studienende (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)		
Krankheitssymptome	3,8 vs. 3,1 MD: 0,7 [-1,51; 2,99]; p = 0,517	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen	-3,3 vs. -2,6 MD: -0,7 [-2,56; 1,22]; p = 0,488	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	-0,33 vs. -0,93 MD: 0,60 [-1,85; 3,05]; p = 0,632	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
globaler Gesundheitsstatus	0,3 vs. -0,4 MD: 0,6 [-2,11; 3,37]; p = 0,652	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
physische Funktion	-2,3 vs. -3,4 MD: 1,0 [-1,67; 3,73]; p = 0,454	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	-4,5 vs. -6,6 MD: 2,1 [-1,65; 5,90]; p = 0,269	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	-0,2 vs. 0,1 MD: -0,3 [-3,03; 2,45]; p = 0,836	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	-4,0 vs. -3,2 MD: -0,8 [-3,62; 2,06]; p = 0,590	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	-4,5 vs. -6,2 MD: 1,7 [-1,77; 5,22]; p = 0,334	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Veränderung zu Studienende (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
EORTC QLQ-MY20		
Körperbild	-2,0 vs. -2,7 MD: 0,7 [-3,18; 4,50]; p = 0,735	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektiven	7,3 vs. 6,7 MD: 0,6 [-2,52; 3,69]; p = 0,710	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: 10,4 vs. 13,2 HR: 1,16 [0,89; 1,51]; p = 0,279	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere UEs	Median: 1,7 vs. 2,6 HR: 1,22 [0,98; 1,51]; p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbare Analyse vorhanden ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten vorhanden ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö (UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,02 [1,32; 3,09] HR: 0,50 [0,32; 0,76] ^d ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,47 [0,23; 0,98]; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Thrombozytopenie (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,57 [1,00; 2,47] HR: 0,64 [0,40; 1,00] ^d ; p = 0,049 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ^c

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Veränderung zu Studienende (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Ableitung erfolgt über p-Wert, Effekt kann nicht mehr als gering sein</p> <p> EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Thrombozytopenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs sowie infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Analysen bzw. Daten vor. UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau zeigen sich 1 positiver und 2 negative Effekte von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt.

Insgesamt liegen ausschließlich Effekte in einzelnen spezifischen UEs vor. Im Wesentlichen stehen sich hierbei in der Endpunktkategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege und ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – ebenfalls mit dem Ausmaß gering – für den Endpunkt Thrombozytopenie gegenüber. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs sowie infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Analysen bzw. Daten vor. Zusammenfassend ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multipltem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason gegenüber Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt.

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

Tabelle 19: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multipltem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beansprucht.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [8]. Demnach ist Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an einer größtmöglichen Erweiterung der Auswahl an effektiven und gut verträglichen Therapieregimen für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und / oder refraktärem multiplem Myelom. Auf diese Weise könne eine flexible und an die individuellen Bedürfnisse angepasste, bestmögliche Therapie für diese Patientinnen und Patienten gewährleistet werden. Insbesondere rückten dabei Patientinnen und Patienten mit einer refraktären Erkrankung gegenüber Lenalidomid und Bortezomib in den Fokus.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU zieht zur Bestimmung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation den Beschluss des G-BA zu Carfilzomib (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie Kombination mit Dexamethason allein) aus dem Jahr 2018 heran [14]. Entsprechend dieses Beschlusses beziffert er die Spanne für die GKV-Zielpopulation mit 4700 bis 7000 Patientinnen und Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Spanne zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem Beschluss zu Carfilzomib des Jahres 2018 ist nachvollziehbar, da es sich um dieselbe Zielpopulation handelt. Dem Beschluss lagen die über mehrere Herleitungsschritte gewonnenen Patientenzahlen aus den Dossiers zu Carfilzomib aus den Jahren 2015 und 2016 [15,16] sowie zu Elotuzumab aus dem Jahr 2016 [17] zugrunde. Diese konnten in den entsprechenden Dossierbewertungen aufgrund der mangelnden Nachvollziehbarkeit und methodischer Mängel nicht abschließend bewertet werden [18-20].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU entnimmt die Angaben der Inzidenz und der 10-Jahres-Prävalenz aus einer aktuellen Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts [21], die

unter dem zu Code C90 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision zusammengefasst sind (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen). Er errechnet eine mittlere jährliche Steigerungsrate in Höhe von 0,4 % für die Inzidenz basierend auf den Angaben der Jahre 2011 bis 2016 und von 1,58 % für die 10-Jahres-Prävalenz basierend auf den Angaben der Jahre 2015 und 2016. Mithilfe dieser Steigerungsraten prognostiziert der pU auf Grundlage der Inzidenz und der 10-Jahres-Prävalenz des Jahres 2016 eine Inzidenz in Höhe von 7163 Patientinnen und Patienten und eine 10-Jahres-Prävalenz in Höhe von 37 886 Patientinnen und Patienten jeweils für das Jahr 2025.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 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 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason für das neu zugelassene Anwendungsgebiet festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Der pU stellt die Kostenberechnung für alle oben erwähnten Therapien und zusätzlich für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dar. Im Folgenden werden ausschließlich die vom G-BA genannten Kombinationstherapien bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason entsprechen der Fachinformation [8]. Laut Fachinformation kann die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden. Es wird rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen,

auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Der pU rundet auf vollständig abgeschlossene Zyklen und geht somit von 13 Zyklen mit je 28 Tagen Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason aus. Er stellt diese Anzahl sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre dar. Dies ist nachvollziehbar.

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

Die Angaben des pU zu den Kombinationstherapien Lenalidomid plus Dexamethason, Elotuzumab plus Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib plus Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib plus Dexamethason sowie Daratumumab plus Lenalidomid und Dexamethason entsprechen ebenfalls den Angaben der Fachinformationen [8,9,22,23].

Gemäß Fachinformation kann Bortezomib in Kombination mit Dexamethason über 4 Behandlungszyklen, in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin über 8 Behandlungszyklen mit jeweils 21 Tagen verabreicht werden [24]. Eine Verlängerung der Therapie richtet sich nach dem Ansprechen und der Verträglichkeit und ist patientenindividuell unterschiedlich. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation ergeben sich folgende Spannen für die Behandlungsdauer: 4 bis 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 8 bis 17,4 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin. Der pU legt für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason 4 bis 8 Zyklen und für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin ausschließlich 8 Zyklen zugrunde. Die Behandlungsdauer kann demnach für letztere Kombinationstherapie auch höher sein, als vom pU ausgewiesen.

Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sollte eine über insgesamt 18 Zyklen mit jeweils 28 Tagen hinausgehende Behandlung gemäß Fachinformation [8] auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Der pU setzt für Carfilzomib im 1. Behandlungsjahr 13 Behandlungszyklen und im 2. Behandlungsjahr eine Spanne von 5 (18 minus 13) bis 13 Behandlungszyklen an. Für die Kombinationspartner Lenalidomid und Dexamethason veranschlagt er sowohl im 1. als auch im 2. Behandlungsjahr jeweils 13 Behandlungszyklen. Dies ist nachvollziehbar.

Für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist der Fachinformation von Daratumumab (Abschnitt 5.1) [9] zu entnehmen, dass Bortezomib und Dexamethason insgesamt für 8 Zyklen (3-wöchig) und Daratumumab bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität verabreicht werden. Der pU geht für Daratumumab korrekt von einer Behandlung im 1. Jahr und in den Folgejahren aus. Für Bortezomib und Dexamethason setzt der pU jedoch sowohl für das 1. Jahr als auch für die Folgejahre jährlich 8 Behandlungszyklen an, obwohl die Behandlung dieser Wirkstoffe mit insgesamt 8 Zyklen im 1. Behandlungsjahr abgeschlossen ist.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch ist für Carfilzomib und Daratumumab der zu bewertenden Therapie plausibel und entspricht der Fachinformation [8]. Für den Verbrauch von Dexamethason als weiterer Kombinationspartner der zu bewertenden Therapie ist Folgendes zu beachten: Die Fachinformation von Carfilzomib [8] weist auf die Hinweise zu einer Prämedikation bei Daratumumab in der entsprechenden Fachinformation [9] hin. Diese [9] führt aus, dass die Behandlungsdosis von Dexamethason als Hintergrundregime an den Infusionstagen von Daratumumab als Prämedikation dient. Zudem sei eine weitere Postmedikation mit einem Kortikoid möglicherweise nicht erforderlich, wenn am Tag nach der Infusion von Daratumumab ein regimespezifisches Kortikoid angewendet wird. Der pU ermittelt im Rahmen der zu bewertenden Therapie die Kosten für Dexamethason 1) als Hintergrundregime, welches an den Infusionstagen von Daratumumab und größtenteils auch am nachfolgenden Tag verabreicht wird, und 2) zusätzlich als Prämedikation und Postmedikation. Der Verbrauch von Dexamethason ist somit überschätzt.

Der Verbrauch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien ist plausibel und entspricht den Fachinformationen [8,9,22-24]. Allerdings ist bei den Kombinationstherapien mit Bortezomib und Dexamethason der Verwurf von Dexamethason nicht berücksichtigt, der sich aus der begrenzten Behandlungsdauer ergibt.

Der Verbrauch von Daratumumab und Elotuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht [9,23], der von Carfilzomib, Bortezomib und pegyliertem liposomalem Doxorubicin nach der Körperoberfläche (KOF) [8,24]. Der pU rechnet gemäß aktuellem Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [25]. Die KOF mit 1,9 m² ermittelt er mittels DuBois-Formel unter Hinzuziehung der durchschnittlichen Angaben des Mikrozensus [25]. Dies ist nachvollziehbar.

Für die Dosis und das Behandlungsschema von Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Lenalidomid oder in Kombination mit Daratumumab und Bortezomib wird auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Daratumumab verwiesen [9]. Dort ist eine gesonderte Dosierung unter anderem für Patientinnen und Patienten > 75 Jahren ausgewiesen, die nicht berücksichtigt ist.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und dessen Kombinationspartnern sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2020 wieder. Der pU berücksichtigt den zu diesem Datum gültigen Mehrwertsteuersatz von 16 % [26].

Für Daratumumab berücksichtigt der pU ausschließlich die Darreichungsform, die (nach Zubereitung) intravenös angewendet wird. Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

würden bei Heranziehen der Darreichungsform, die subkutan angewendet wird, geringere Kosten entstehen.

Für pegyliertes liposomales Doxorubicin setzt der pU für die ermittelte Dosis je 1 Flasche mit 50 mg und 20 mg Wirkstoff an. Mit einer höheren Anzahl an Flaschen (3 Flaschen mit je 20 mg Wirkstoff) ließe sich eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

Bei Dexamethason ist auf Folgendes hinzuweisen: In der Kombination mit Carfilzomib und Daratumumab setzt der pU eine Packung mit 20 Tabletten zu je 40 mg an. Wirtschaftlicher ist eine Packungsgröße mit 50 Tabletten. In der Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid ist für die Packung mit 100 Tabletten zu je 8 mg der Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Kombinationstherapien, die Elotuzumab oder Daratumumab enthalten, Kosten für die Prä- bzw. Postmedikation, die er der jeweiligen Fachinformation entnimmt.

Laut Fachinformation von Daratumumab [9] dient die Behandlungsdosis von Dexamethason als Hintergrundregime an den Infusionstagen von Daratumumab als Prämedikation. Laut Fachinformation [9] ist zudem eine weitere Postmedikation mit einem Kortikoid möglicherweise nicht erforderlich, wenn am Tag nach der Infusion von Daratumumab ein regimespezifisches Kortikoid angewendet wird. Für Daratumumab in den Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapien gilt Folgendes:

- In der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason weist der pU korrekt die Kosten für Dexamethason als Prämedikation und nicht zusätzlich als Hintergrundregime aus. An den Tagen nach einer Infusion von Daratumumab weist er Kosten für Dexamethason als regimespezifisches Kortikoid für die Behandlungsdauer von 8 Monaten und gleichzeitig Kosten für Dexamethason als Postmedikation aus.
- In der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason weist der pU Kosten für Dexamethason zu je 20 mg als Prämedikation (intravenös) und als Postmedikation (oral) und nicht zusätzlich als Hintergrundregime / regimespezifisches Kortikoid aus.

Bei einigen Wirkstoffen wie Carfilzomib, Bortezomib, Lenalidomid sind gemäß Fachinformationen bestimmte Blutuntersuchungen wie z. B. Überwachung der Thrombozytenwerte durchzuführen [8,22,24]. Die Kosten dafür sind vom pU nicht berücksichtigt. Zudem können für die Wirkstoffe, die intravenös verabreicht werden, zusätzlich Kosten für die Infusionstherapie angesetzt werden.

Wie unter Abschnitt 3.2.1 beschrieben, ist die Behandlung mit den Wirkstoffen Bortezomib und Dexamethason (in der Kombination mit Daratumumab) im 1. Behandlungsjahr abgeschlossen. Entgegen den Darstellungen des pU fallen daher keine Kosten für Herstellung

parenteraler Lösungen für Bortezomib in den Folgejahren an. Alle anderen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind korrekt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason Jahrestherapiekosten in Höhe von 311 675,32 € bis 311 785,89 € für das 1. Behandlungsjahr und 253 783,73 € bis 253 893,84 € für die Folgejahre. Sie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Sie sind insgesamt geringfügig überschätzt, da der Verbrauch von Dexamethason zu hoch angesetzt ist.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4. Mit Ausnahme der Kombinationstherapie Daratumumab plus Bortezomib und Dexamethason sind die jeweiligen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel.

Bei Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sind für die Folgejahre Kosten für Bortezomib und Dexamethason berücksichtigt, obwohl die Behandlung dieser Wirkstoffe im 1. Behandlungsjahr abgeschlossen ist. Daraus resultiert für die Folgejahre eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten. Die Jahrestherapiekosten für das 1. Behandlungsjahr sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile aufgrund neu verfügbarer Therapieoptionen und sich verändernder Behandlungsalgorithmen nicht möglich sei. Er führt zudem Kontraindikation, Therapieabbrüche, Patientenpräferenzen sowie die Aufteilung in ambulante und stationäre Versorgung an, die Einfluss auf den Versorgungsanteil nehmen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Carfilzomib ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	4700 bis 7000	Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Zielpopulation auf die Zahlen des Beschlusses des G-BA zu Carfilzomib aus dem Jahr 2018 [14]. Die dem Beschluss zugrunde liegenden Patientenzahlen konnten in den entsprechenden Dossierbewertungen [18-20] aufgrund mangelnder Nachvollziehbarkeit und methodischer Mängel nicht abschließend bewertet werden.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{ab}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^{a, b}	Kommentar
Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason						
Carfilzomib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	1. Jahr: 166 527,18 Folgejahre: 169 279,50	0	6318	1. Jahr: 311 675,32 bis 311 785,89 Folgejahre: 253 783,73 bis 253 893,84	Die Jahrestherapiekosten sind insgesamt geringfügig überschätzt, da der Verbrauch von Dexamethason zu hoch angesetzt ist.
Daratumumab		1. Jahr: 136 644,20 Folgejahre: 76 947,91	1. Jahr: 363,55 bis 364,54 ^c Folgejahre: 196,92 bis 197,46 ^c	1. Jahr: 1704 Folgejahre: 923		
Dexamethason		118,40 bis 227,97	0	0		
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason						
Carfilzomib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	1. Jahr: 166 527,18 Folgejahre: 169 279,50	0	6318	1. Jahr: 173 081,99 Folgejahre: 175 834,31	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Dexamethason		236,81	0	0		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{ab}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^{a, b}	Kommentar
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason						
Carfilzomib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	1. Jahr: 88 399,80 € Folgejahre: 23 462,60 bis 61 002,76	0	1. Jahr: 6156 Folgejahre: 1620 bis 4212	1. Jahr: 193 621,13 Folgejahre: 124 147,93 bis 164 280,09	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Lenalidomid		98 876,83	0	0		
Dexamethason		188,50	0	0		
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin						
Bortezomib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	33 962,24	0	2592	56 859,44	Die Jahrestherapiekosten sind für die angesetzte Behandlungsdauer von 8 Zyklen in der Größenordnung plausibel.
pegyliertes liposomales Doxorubicin		19 657,20	0	648,00		
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason						
Bortezomib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	16 981,12 bis 33 962,24	0	1296 bis 2592	18 349,98 bis 36 699,97	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Dexamethason		72,86 bis 145,73	0	0		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{ab}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^{a, b}	Kommentar
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason						
Lenalidomid Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	98 876,83 1. Jahr: 304,50 Folgejahre: 188,50	0 0	0 0	1. Jahr: 99 181,33 Folgejahre: 99 065,33	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason						
Elotuzumab Lenalidomid Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	1. Jahr: 85 855,20 Folgejahre: 74 407,84 98 876,83 1. Jahr: 183,54 Folgejahre: 184,20	1. Jahr: 231,85 bis 233,09 ^c Folgejahre: 200,93 bis 202,01 ^c 0 0	1. Jahr: 2130 2. Jahr: 1846 0	1. Jahr: 187 277,41 bis 187 278,66 Folgejahre: 175 515,80 bis 175 516,88	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{ab}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^{a, b}	Kommentar
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason						
Daratumumab ^d	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	1. Jahr: 136 138,61 Folgejahre: 76 947,91	1. Jahr: 348,39 bis 349,35 ^c Folgejahre: 196,92 bis 197,46 ^c	1. Jahr: 1633 2. Jahr: 923	1. Jahr: 237 101,96 bis 237 102,91	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Lenalidomid		98 876,83	0	0	Folgejahre: 177 086,03	
Dexamethason		1. Jahr: 105,13 Folgejahre: 141,38	0	0	bis 177 086,57	
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason						
Daratumumab ^d	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	1. Jahr: 124 300,47 Folgejahre: 76 947,91	1. Jahr: 318,10 bis 318,97 ^c Folgejahre: 196,92 bis 197,46 ^c	1. Jahr: 1491 2. Jahr: 923	1. Jahr: 162 784,49 bis 162 785,36	Für die Folgejahre sind Kosten für Bortezomib und Dexamethason berücksichtigt, obwohl die Behandlung dieser Wirkstoffe im 1. Behandlungsjahr abgeschlossen ist. Daraus resultiert für die Folgejahre eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten. Die Jahrestherapiekosten für das 1. Behandlungsjahr sind in der Größenordnung plausibel.
Bortezomib		33 962,24	0	2592	Folgejahre: 114 742,75	
Dexamethason		120,68	0	0	bis 114 743,29	
<p>a. Angaben des pU b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %. c. Addition der Angaben im Dossier d. Der pU berücksichtigt die Darreichungsform, die (nach Zubereitung) intravenös angewendet wird.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Amgen verfügt über ein Pharmakovigilanz-System, um die Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanz-Plan ergeben, zu erfüllen. Eine fortlaufende Überwachung und Kontrolle von Carfilzomib ist dementsprechend sichergestellt. Es ergeben sich insbesondere folgende zu beachtende Punkte:

- *Dexamethason sollte zwischen 30 Minuten und vier Stunden vor Carfilzomib angewendet werden*
- *Die Dosierung sollte der Carfilzomib-Toxizität und gemäß Fachinformation entsprechend angepasst werden*
- *Empfohlene Begleitmedikationen*
 - o *Antivirale Prophylaxe*
 - o *Thromboseprophylaxe*
 - o *Bezüglich weiterer begleitender Arzneimittel (inklusive Medikation vor und nach der Daratumumab-Infusion) sind die entsprechenden Fachinformationen von Daratumumab und Dexamethason zu berücksichtigen.*
 - o *Ausreichende Hydratation (insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) oder eine renale Toxizität) und Überwachung des Flüssigkeitshaushalts vor Anwendung der Dosis in Zyklus 1*
 - o *Gegebenenfalls Arzneimittel zur Senkung der Harnsäure bei Patienten mit hohem Risiko für TLS*
- *Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (und / oder deren Partner) müssen während und für einen Monat nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten müssen während und für drei Monate nach der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, falls deren Partnerin schwanger oder im gebärfähigen Alter ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet*
- *Vorsicht ist geboten bei der begleitenden Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das Thromboserisiko erhöhen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden sich u. a. bei Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Hämoptyse, Anschwellen von oder Schmerzen in Armen oder Beinen in medizinische Behandlung zu begeben*
- *Überwachungsmaßnahmen*
 - o *Überwachung des Flüssigkeitshaushalts, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein TLS oder eine renale Toxizität*
 - o *Überwachung des Elektrolythaushaltes*

- o Überwachung der Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten mit niedrigerer Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn*
- o Überwachung der Leberfunktion*
 - o Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klassen III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten vier Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien, sollte vor dem Behandlungsbeginn eine ausführliche medizinische Untersuchung erfolgen. Anschließend sollten die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig nachbeobachtet werden*
 - o Routinemäßige Untersuchung bezüglich Hypertonie*
 - o Überwachung auf Hinweise eines TLS, einschließlich regelmäßiger Bestimmung von Serumelektrolyten sowie der sofortigen Behandlung*
 - o Überwachung der Hämorrhagie und Thrombozytopenie*
 - o Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Thromboembolie – einschließlich einer vorangegangenen Thrombose – sollten engmaschig überwacht werden*
 - o Bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer / -kochsalzarter) Diät ist zu berücksichtigen, dass dieses Arzneimittel 0,3 mmol (7 mg) Natrium enthält*
- *Wechselwirkungen*
 - o Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carfilzomib in Kombination mit Arzneimitteln, die Substrate der Enzyme CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 und 2B6 sind, wie z. B. orale Kontrazeptiva bzw. bei der Anwendung zusammen mit P-Glykoproteins (P-gb)-Substraten*
- *Für die Anwendung bei den folgenden Patienten liegen keine Informationen vor:*
 - o Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung*
 - o Anwendung bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten vier Monate) und bei Patienten mit unkontrollierter Angina oder Arrhythmien*
 - o Anwendung bei Schwangeren und Stillenden*
 - o Anwendung bei Kindern und Jugendlichen“*

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Amgen. Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. (CANDOR) [online]. 2020 [Zugriff: 10.02.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688>.
4. Ono Pharmaceutical. A Randomized, Open-label, Phase 3 study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab to carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ONO-7057-07) [online]. 2020 [Zugriff: 10.02.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173732>.
5. Amgen. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab to Carfilzomib and Dexamethasone for the treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [online]. [Zugriff: 10.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003554-33.
6. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020; 396(10245): 186-197. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30734-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30734-0).
7. European Medicines Agency. Kyprolis; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 29.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/kyprolis-h-c-3790-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. AMGEN. Kyprolis 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Janssen. DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

10. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2015/2016 (12. Ausgabe) [online]. 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=AE7043FCD39555B300B80E8D13AE9EA0.1_cid298?_blob=publicationFile.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 09.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze). 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf.
15. Amgen. Carfilzomib (Kyprolis); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/204/#tab/dossier>.
16. Amgen. Carfilzomib (Kyprolis); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/257/#tab/dossier>.
17. Bristol-Myers Squibb. Elotuzumab (Empliciti); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/238/#tab/dossier>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 25.02.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib (multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 27.10.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elotuzumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 23.09.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-32_Elotuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
21. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
22. Celgene. Fachinformation zu REVLIMID Hartkapseln. Stand der Information: November 2020 [online]. URL: <http://www.lauer-fischer.de>.
23. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation zu Empliciti 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2019 [online]. URL: <http://www.lauer-fischer.de>.
24. Hexal. Fachinformation zu Bortezomib HEXAL 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Juni 2020. URL: <http://www.lauer-fischer.de>.
25. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2018. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html>.
26. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CANDOR

A.1 Mortalität

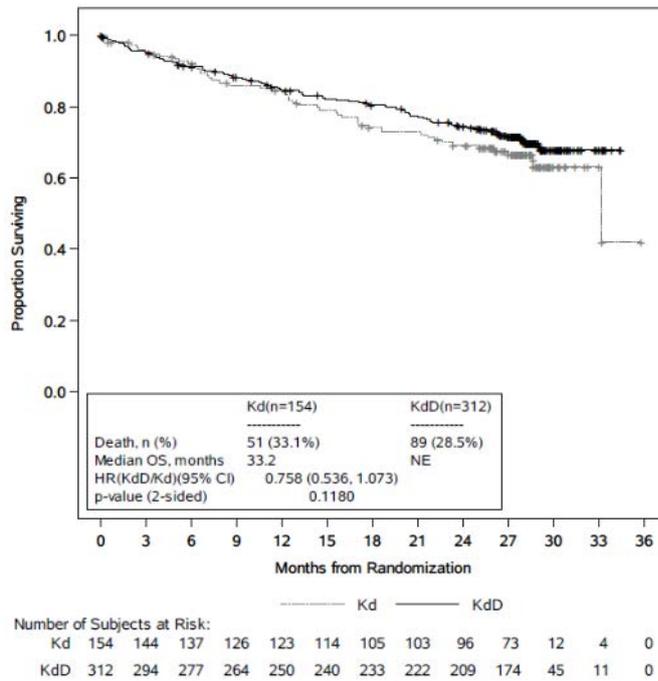


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

A.2 Nebenwirkungen

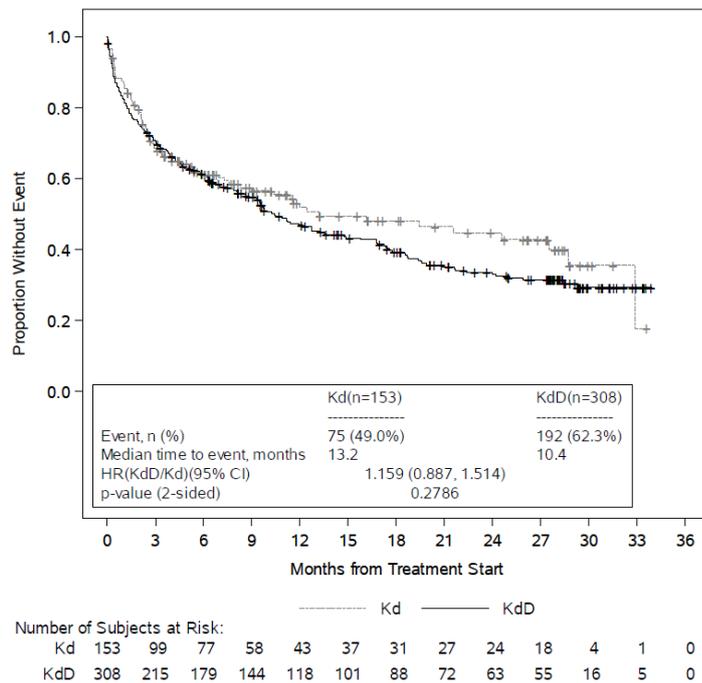


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs (ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

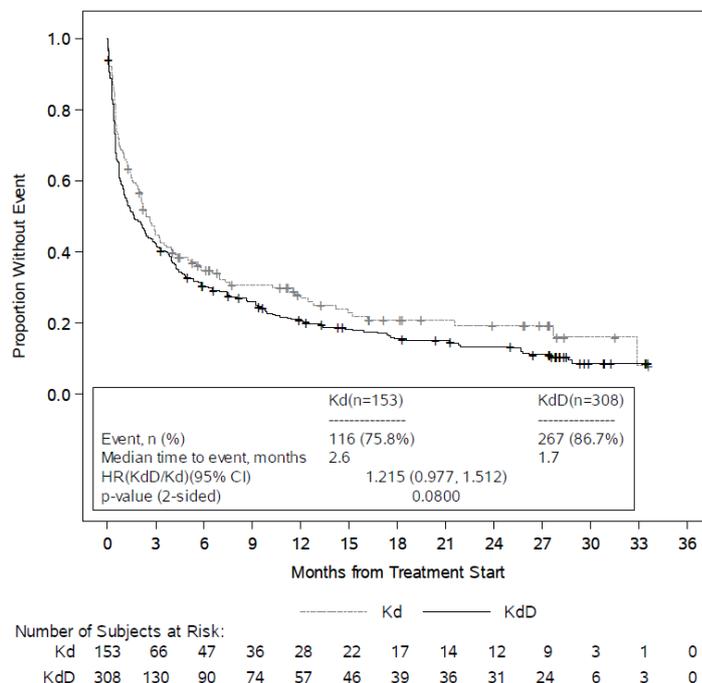
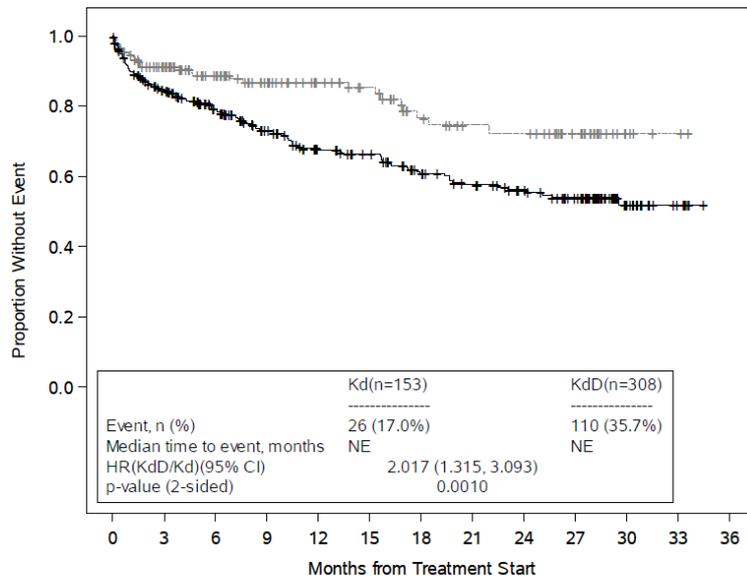


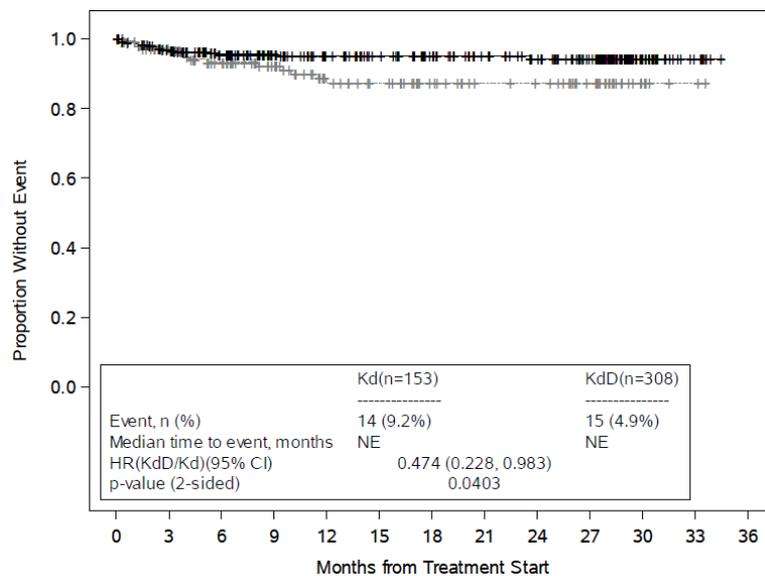
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason



Number of Subjects at Risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Kd	153	124	100	80	62	54	39	33	32	22	5	2	0
KdD	308	244	199	159	133	123	101	90	78	64	22	7	0

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (UEs) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason



Number of Subjects at Risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Kd	153	130	106	87	66	58	46	38	36	27	6	2	0
KdD	308	282	246	208	186	172	156	141	129	109	33	10	0

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

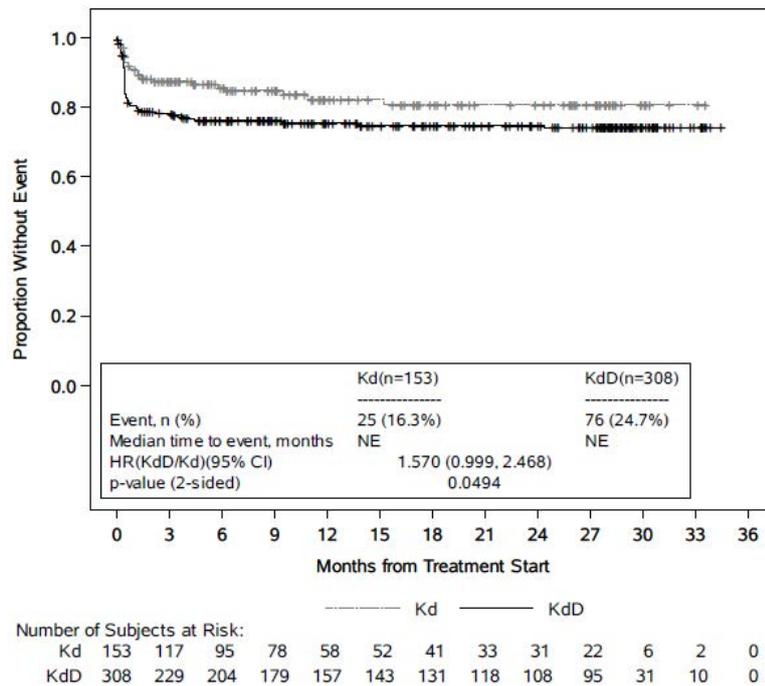


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Thrombozytopenie (schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Anhang B 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 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.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^{b, c} PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 308	Carfilzomib + Dexamethason N = 153
CANDOR		
Gesamtrate UEs^c	307 (99,7)	148 (96,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	175 (56,8)	90 (58,8)
Thrombozytopenie	117 (38,0)	45 (29,4)
Anaemie	109 (35,4)	49 (32,0)
Neutropenie	47 (15,3)	15 (9,8)
Lymphopenie	29 (9,4)	13 (8,5)
Leukopenie	21 (6,8)	6 (3,9)
Herzerkrankungen	82 (26,6)	33 (21,6)
Herzinsuffizienz	14 (4,5)	7 (4,6)
Tachykardie	13 (4,2)	7 (4,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (6,2)	8 (5,2)
Endokrine Erkrankungen	11 (3,6)	10 (6,5)
Augenerkrankungen	59 (19,2)	20 (13,1)
Katarakt	28 (9,1)	9 (5,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	182 (59,1)	56 (36,6)
Diarrhoe	110 (35,7)	26 (17,0)
Uebelkeit	59 (19,2)	22 (14,4)
Erbrechen	47 (15,3)	13 (8,5)
Obstipation	23 (7,5)	7 (4,6)
Abdominalschmerz	13 (4,2)	7 (4,6)
Schmerzen Oberbauch	10 (3,2)	5 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	187 (60,7)	78 (51,0)
Ermuedung	78 (25,3)	29 (19,0)
Fieber	65 (21,1)	25 (16,3)
Oedem peripher	36 (11,7)	14 (9,2)
Asthenie	34 (11,0)	18 (11,8)
Schuettelfrost	17 (5,5)	7 (4,6)
Brustkorbschmerz	14 (4,5)	7 (4,6)
Oedem	13 (4,2)	8 (5,2)
Schmerz	13 (4,2)	2 (1,3)
Unwohlsein	11 (3,6)	5 (3,3)
Grippeaehnliche Erkrankung	11 (3,6)	3 (2,0)
Brustkorbbeschwerden	10 (3,2)	3 (2,0)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^{b, c} PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 308	Carfilzomib + Dexamethason N = 153
Leber- und Gallenerkrankungen	32 (10,4)	9 (5,9)
Erkrankungen des Immunsystems	20 (6,5)	3 (2,0)
Hypogammaglobulinaemie	11 (3,6)	3 (2,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	260 (84,4)	106 (69,3)
Infektion der oberen Atemwege	100 (32,5)	36 (23,5)
Pneumonie	75 (24,4)	23 (15,0)
Bronchitis	57 (18,5)	19 (12,4)
Grippe	39 (12,7)	12 (7,8)
Atemwegsinfektion	33 (10,7)	9 (5,9)
Nasopharyngitis	29 (9,4)	15 (9,8)
Harnwegsinfektion	24 (7,8)	4 (2,6)
Infektion der unteren Atemwege	22 (7,1)	4 (2,6)
Konjunktivitis	16 (5,2)	4 (2,6)
Sinusitis	15 (4,9)	5 (3,3)
Pharyngitis	15 (4,9)	4 (2,6)
Virusinfektion	14 (4,5)	6 (3,9)
Sepsis	12 (3,9)	2 (1,3)
Gastroenteritis	10 (3,2)	5 (3,3)
Infektion	10 (3,2)	4 (2,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	67 (21,8)	28 (18,3)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	25 (8,1)	3 (2,0)
Sturz	17 (5,5)	6 (3,9)
Kontusion	13 (4,2)	2 (1,3)
Untersuchungen	70 (22,7)	37 (24,2)
Alaninaminotransferase erhoert	12 (3,9)	3 (2,0)
Gewicht erniedrigt	11 (3,6)	4 (2,6)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	119 (38,6)	38 (24,8)
Hyperglykaemie	28 (9,1)	12 (7,8)
Appetit vermindert	27 (8,8)	9 (5,9)
Hypokaliaemie	23 (7,5)	10 (6,5)
Hypokalzaemie	19 (6,2)	4 (2,6)
Hypomagnesiaemie	13 (4,2)	3 (2,0)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^{b, c} PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 308	Carfilzomib + Dexamethason N = 153
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	147 (47,7)	59 (38,6)
Rueckenschmerzen	56 (18,2)	16 (10,5)
Muskelspasmen	38 (12,3)	18 (11,8)
Arthralgie	28 (9,1)	10 (6,5)
Schmerz in einer Extremitaet	21 (6,8)	11 (7,2)
Muskulaere Schwaechen	17 (5,5)	6 (3,9)
Myalgie	17 (5,5)	4 (2,6)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	15 (4,9)	6 (3,9)
Knochenschmerzen	11 (3,6)	6 (3,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	24 (7,8)	11 (7,2)
Erkrankungen des Nervensystems	135 (43,8)	48 (31,4)
Kopfschmerzen	45 (14,6)	19 (12,4)
Periphere Neuropathie	32 (10,4)	6 (3,9)
Schwindelgefuehl	23 (7,5)	4 (2,6)
Periphere sensorische Neuropathie	22 (7,1)	2 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	83 (26,9)	33 (21,6)
Schlaflosigkeit	62 (20,1)	17 (11,1)
Agitiertheit	10 (3,2)	5 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	44 (14,3)	20 (13,1)
Akute Nierenschadigung	16 (5,2)	9 (5,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	15 (4,9)	7 (4,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	159 (51,6)	74 (48,4)
Dyspnoe	67 (21,8)	36 (23,5)
Husten	54 (17,5)	30 (19,6)
Husten mit Auswurf	21 (6,8)	6 (3,9)
Schmerzen im Oropharynx	15 (4,9)	3 (2,0)
Dysphonie	13 (4,2)	3 (2,0)
Rhinorrhoe	13 (4,2)	1 (0,7)
Belastungsdyspnoe	11 (3,6)	2 (1,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	74 (24,0)	28 (18,3)
Ausschlag	21 (6,8)	10 (6,5)
Pruritus	16 (5,2)	5 (3,3)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^{b, c} PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 308	Carfilzomib + Dexamethason N = 153
Gefaesserkrankungen	139 (45,1)	61 (39,9)
Hypertonie	109 (35,4)	46 (30,1)
Hypotonie	14 (4,5)	4 (2,6)
Phlebitis	11 (3,6)	6 (3,9)
<p>a. Ereignisse die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. mit Progression der Grunderkrankung, definiert als die PTs „Plasmazellmyelom“ (vom pU als multiples Myelom bezeichnet) und „Plasmozytom“</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; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie SOC ^{b, c} PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 308	Carfilzomib + Dexamethason N = 153
CANDOR		
Gesamtrate SUEs^c	194 (63,0)	76 (49,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (5,5)	6 (3,9)
Herzerkrankungen	34 (11,0)	12 (7,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (8,8)	6 (3,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	106 (34,4)	41 (26,8)
Pneumonie	49 (15,9)	15 (9,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (5,5)	7 (4,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (3,2)	10 (6,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (11,7)	16 (10,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. mit Progression der Grunderkrankung, definiert als die PTs „Plasmazellmyelom“ (vom pU als multiples Myelom bezeichnet) und „Plasmozytom“ MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
 Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie SOC ^{b, c} PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 308	Carfilzomib + Dexamethason N = 153
CANDOR		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	268 (87,0)	116 (75,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	117 (38,0)	54 (35,3)
Thrombozytopenie	76 (24,7)	25 (16,3)
Anaemie	53 (17,2)	23 (15,0)
Neutropenie	29 (9,4)	10 (6,5)
Lymphopenie	22 (7,1)	11 (7,2)
Herzerkrankungen	34 (11,0)	17 (11,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (6,8)	6 (3,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (15,6)	21 (13,7)
Ermuedung	24 (7,8)	7 (4,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	129 (41,9)	47 (30,7)
Pneumonie	54 (17,5)	14 (9,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (5,2)	7 (4,6)
Untersuchungen	24 (7,8)	9 (5,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	43 (14,0)	10 (6,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	29 (9,4)	8 (5,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (5,2)	9 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (6,8)	4 (2,6)
Psychiatrische Erkrankungen	22 (7,1)	5 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (4,9)	14 (9,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43 (14,0)	14 (9,2)
Gefaesserkrankungen	70 (22,7)	28 (18,3)
Hypertonie	65 (21,1)	23 (15,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. mit Progression der Grunderkrankung, definiert als die PTs „Plasmazellmyelom“ (vom pU als multiples Myelom bezeichnet) und „Plasmozytom“		
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: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^{a, b} PT ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 308	Carfilzomib + Dexamethason N = 153
CANDOR		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE^b	85 (27,6)	38 (24,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (1,3)	3 (2,0)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	2 (0,6)	2 (1,3)
Haemolytische Anaemie	1 (0,3)	1 (0,7)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	21 (6,8)	6 (3,9)
Herzinsuffizienz	8 (2,6)	3 (2,0)
Herzinsuffizienz akut	2 (0,6)	1 (0,7)
Vorhofflimmern	2 (0,6)	0 (0)
Stauungsinsuffizienz	2 (0,6)	0 (0)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,3)	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Angina pectoris	1 (0,3)	0 (0)
Arrhythmie	1 (0,3)	0 (0)
Vorhofvergroesserung	1 (0,3)	0 (0)
Vorhofflattern	1 (0,3)	0 (0)
Herzstillstand	1 (0,3)	0 (0)
Funktionsstoerung des linken Ventrikels	1 (0,3)	0 (0)
Kardiomyopathie	0 (0)	1 (0,7)
Extrasystolen	0 (0)	1 (0,7)
Augenerkrankungen	1 (0,3)	1 (0,7)
Augenlidoedem	1 (0,3)	0 (0)
Katarakt	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,3)	1 (0,7)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,3)	0 (0)
Schmerzen Oberbauch	0 (0)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (3,6)	4 (2,6)
Ermuedung	8 (2,6)	1 (0,7)
Asthenie	3 (1,0)	1 (0,7)
Tod	0 (0)	1 (0,7)
Oedem peripher	0 (0)	1 (0,7)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^{a, b} PT ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 308	Carfilzomib + Dexamethason N = 153
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,6)	1 (0,7)
Leberfunktion anomal	1 (0,3)	0 (0)
Lebererkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	0 (0)	1 (0,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	14 (4,5)	4 (2,6)
Pneumonie	4 (1,3)	0 (0)
Septischer Schock	3 (1,0)	0 (0)
Sepsis	2 (0,6)	0 (0)
Grippe	1 (0,3)	1 (0,7)
Acinetobacter-Infektion	1 (0,3)	0 (0)
Bronchitis	1 (0,3)	0 (0)
Virushepatitis	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonie durch Zytomegalievirus	1 (0,3)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,3)	0 (0)
COVID-19-Lungenentzündung	0 (0)	1 (0,7)
Atemwegsinfektion	0 (0)	1 (0,7)
Harnwegsinfektion	0 (0)	1 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	1 (0,7)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,3)	0 (0)
Humerusfraktur	0 (0)	1 (0,7)
Untersuchungen	2 (0,6)	1 (0,7)
Gewicht erhöht	2 (0,6)	0 (0)
Auswurfraction verkleinert	0 (0)	1 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (1,9)	1 (0,7)
Hyperglykaemie	2 (0,6)	0 (0)
Tumorlysesyndrom	1 (0,3)	1 (0,7)
Appetit vermindert	1 (0,3)	0 (0)
Diabetes mellitus	1 (0,3)	0 (0)
Diabetes mellitus Typ 2	1 (0,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (0,6)	0 (0)
Muskulaere Schwaeche	1 (0,3)	0 (0)
Osteoarthritis der Wirbelsaeule	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^{a, b} PT ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 308	Carfilzomib + Dexamethason N = 153
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,3)	4 (2,6)
Plasmazellmyelom	2 (0,6)	2 (1,3)
Lebermetastasen	2 (0,6)	1 (0,7)
Lungenmetastasen	0 (0)	1 (0,7)
Pankreaskarzinom	0 (0)	1 (0,7)
Uebergangszellkarzinom	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (3,2)	2 (1,3)
Periphere Neuropathie	6 (1,9)	0 (0)
Lethargie	1 (0,3)	0 (0)
Neuralgie	1 (0,3)	0 (0)
Polyneuropathie	1 (0,3)	0 (0)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	1 (0,3)	0 (0)
Kognitive Stoerung	0 (0)	1 (0,7)
Rueckenmarkskompression	0 (0)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (1,6)	2 (1,3)
Schlaflosigkeit	3 (1,0)	0 (0)
Agitiertheit	1 (0,3)	1 (0,7)
Hypomanie	1 (0,3)	0 (0)
Manie	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,3)	6 (3,9)
Akute Nierenschaedigung	2 (0,6)	3 (2,0)
Proteinurie	1 (0,3)	2 (1,3)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Nierenfunktionsbeeintraehtigung	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (3,6)	3 (2,0)
Dyspnoe	4 (1,3)	1 (0,7)
Lungenoedem	2 (0,6)	2 (1,3)
Pulmonale Hypertonie	2 (0,6)	0 (0)
Schluckauf	1 (0,3)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,3)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,3)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	4 (1,3)	3 (2,0)
Hypertonie	4 (1,3)	3 (2,0)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason N = 308	Carfilzomib + Dexamethason N = 153
SOC ^{a, b} PT ^{a, b}		
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b. mit Progression der Grunderkrankung, definiert als die PTs „Plasmazellmyelom“ (vom pU als multiples Myelom bezeichnet) und „Plasmozytom“ MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Morbidität und Gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CANDOR					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^b					
Fatigue	281	2,8 [1,9; 2,9] 213 (75,8)	128	2,8 [1,9; 2,9] 91 (71,1)	0,98 [0,77; 1,25]; 0,861
Übelkeit und Erbrechen	281	12,9 [8,4; 16,1] 148 (52,7)	128	18,2 [14,0; n. b.] 51 (39,8)	1,31 [0,95; 1,80]; 0,095
Schmerz	281	8,4 [5,6; 12,4] 167 (59,4)	128	4,9 [3,8; 8,4] 79 (61,7)	0,77 [0,59; 1,01]; 0,050
Dyspnoe	281	3,8 [2,8; 5,6] 185 (65,8)	128	3,7 [2,1; 5,0] 86 (67,2)	0,83 [0,64; 1,07]; 0,143
Schlaflosigkeit	281	4,8 [3,7; 7,5] 172 (61,2)	128	3,8 [2,8; 6,6] 79 (61,7)	0,84 [0,64; 1,09]; 0,176
Appetitlosigkeit	281	9,4 [5,6; 12,2] 161 (57,3)	128	10,6 [4,9; 18,5] 62 (48,4)	1,05 [0,78; 1,41]; 0,738
Verstopfung	281	22,8 [15,4; n. b.] 117 (41,6)	128	n. e. [10,0; n. b.] 45 (35,2)	1,06 [0,75; 1,49]; 0,747
Diarrhö	281	9,8 [7,5; 12,4] 162 (57,7)	128	15,2 [9,4; 24,3] 58 (45,3)	1,22 [0,90; 1,65]; 0,186
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) ^b					
Krankheitssymptome	278	2,8 [2,0; 4,7] 174 (62,6)	133	4,7 [2,8; 14,5] 74 (55,6)	1,11 [0,85; 1,46]; 0,432
Nebenwirkungen	278	n. e. 94 (33,8)	133	n. e. 34 (25,6)	1,27 [0,86; 1,89]; 0,219
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c					
7 Punkte	278	3,8 [2,8; 6,6] 199 (71,6)	132	2,8 [1,9; 4,7] 96 (72,7)	0,80 [0,62; 1,02]; 0,055
10 Punkte	278	6,6 [3,8; 10,3] 175 (62,9)	132	4,7 [2,8; 7,5] 90 (68,2)	0,77 [0,59; 0,99]; 0,037

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidity, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 ^d					
globaler Gesundheitsstatus	281	6,5 [4,7; 10,9] 172 (61,2)	128	4,0 [2,8; 7,5] 78 (60,9)	0,83 [0,63; 1,08]; 0,146
physische Funktion	281	6,2 [4,7; 9,6] 177 (63,0)	128	4,7 [3,1; 5,8] 81 (63,3)	0,86 [0,66; 1,12]; 0,238
Rollenfunktion	281	2,8 [1,9; 3,8] 212 (75,4)	128	2,8 [1,9; 3,8] 92 (71,9)	0,94 [0,74; 1,20]; 0,612
emotionale Funktion	281	8,7 [6,6; 14,5] 159 (56,6)	128	10,8 [6,6; 21,7] 58 (45,3)	1,10 [0,82; 1,49]; 0,514
kognitive Funktion	281	5,2 [3,8; 7,5] 195 (69,4)	128	4,7 [2,9; 7,5] 81 (63,3)	0,93 [0,72; 1,21]; 0,599
soziale Funktion	281	3,8 [2,8; 4,7] 183 (65,1)	128	2,8 [1,9; 4,0] 95 (74,2)	0,76 [0,59; 0,97]; 0,021
EORTC QLQ-MY20 ^d					
Körperbild	278	10,3 [7,6; 17,1] 149 (53,6)	133	5,6 [3,8; 13,3] 74 (55,6)	0,85 [0,64; 1,12]; 0,238
Zukunftsperspektiven	278	7,5 [5,2; 12,1] 168 (60,4)	133	7,5 [4,7; 14,0] 77 (57,9)	0,93 [0,71; 1,22]; 0,600
a. keine Angabe zum verwendeten Modell, 2-seitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test, Stratifizierung unklar b. Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn c. Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn d. Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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