

Daratumumab

(neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet)

Addendum zum Projekt A25-108
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. A larger, solid dark blue rectangle is overlaid on the middle of this bar, containing the text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' in white.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-02

Version: 1.0

Stand: 29.01.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2181

DOI: 10.60584/A26-02

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Addendum zum Projekt A25-108

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.01.2026

Interne Projektnummer

A26-02

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-02>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet); Addendum zum Projekt A25-108 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-02>.

Schlagwörter

Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03652064

Keywords

Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03652064

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Goddon
- Lars Beckmann
- Ivona Djuric
- Philip Kranz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika.....	3
2.2 Ergebnisse	10
2.2.1 Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	10
2.2.2 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit	11
2.2.3 Ergebnisse.....	11
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	15
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	16
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	16
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	20
2.4 Zusammenfassung.....	20
3 Literatur	22
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	23
A.1 Mortalität.....	23
A.2 Morbidität.....	24
A.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30).....	24
A.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-MY20).....	32
A.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	34
A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	35
A.3.1 EORTC QLQ-C30	35
A.3.2 EORTC QLQ-MY20.....	41
A.4 Nebenwirkungen	43
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	47
Anhang C Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	57
C.1 Ergebnisse	57
C.2 Kaplan-Meier-Kurven	58

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	4
Tabelle 2: Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	5
Tabelle 3: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen zusammen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	7
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	12
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	17
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	20
Tabelle 7: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 8: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	48
Tabelle 9: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	52
Tabelle 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	53
Tabelle 11: Häufige Abbrüche wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation.....	55
Tabelle 12: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	57

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	23
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	24
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	25
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	26
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	27
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	28
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	29
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	30
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	31
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitssymptome (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	32
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkungen (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	33
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	34

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025.....	35
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	36
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	37
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	38
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	39
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	40
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	41
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	42
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025.....	43
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	44
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	45
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	46
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025	58
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025.....	59

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CD	Cluster of Differentiation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMN	European Myeloma Network
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRD	Minimal residual Disease (minimale Resterkrankung)
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.01.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-108 (Daratumumab [neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2,3] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4]:

- nachgereichte Daten zum finalen Datenschnitt der Studie CEPHEUS vom 08.10.2025

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (im Folgenden Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) CEPHEUS eingeschlossen. Die Studie CEPHEUS ist eine offene Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (im Folgenden Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason). Für die Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation relevant, für die eine Stammzelltransplantation nicht geeignet ist (zur Operationalisierung siehe Dossierbewertung A25-108 [1]).

In Modul 4 A seines Dossiers hat der pU Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation zum Datenschnitt vom 07.05.2024 zur finalen Analyse zum progressionsfreien Überleben (PFS) vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Auswertungen zur relevanten Teilpopulation für den finalen Datenschnitt (End of Study) vom 08.10.2025 vorgelegt.

Gemäß Amendment 6 des Studienprotokolls (14.03.2024) sollte die Datenerhebung 7 Jahre nach der Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten enden (ursprünglich geplant bis zu 5 Jahre), oder früher nach Ermessen des Sponsors. Das Studienende wurde definiert als das Eintreten eines der folgenden Ereignisse (je nachdem, was zuerst eintritt):

- wenn alle Patientinnen und Patienten, die zum Ende der Datenerhebung weiterhin die Studienmedikation erhalten, diese nicht über den Sponsor, sondern z. B. durch kommerzielle Verfügbarkeit, in einer Langzeit-Extensionsstudie, oder ein Zugangsprogramm für Patientinnen und Patienten erhalten
- wenn alle Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Daratumumab beendet haben
- 31.10.2028

In Modul 4 A des Dossiers gab der pU an, dass der finale Datenschnitt am 01.09.2026 erwartet werde. Das Studienende und der vom pU in der Stellungnahme vorgelegte finale Datenschnitt wurde hingegen nun auf den 08.10.2025 datiert. Der pU begründet dieses Vorgehen in seiner Stellungnahme und der mündlichen Anhörung [5] damit, dass der Zulassungsprozess mit dem Beschluss der Europäischen Kommission im April 2025 abgeschlossen und daher weitere Fragen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auszuschließen seien. Das gewählte Datum für den finalen Datenschnitt falle auf 6 Jahre nach der Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten. Damit werde die Erhebung des primären Endpunkts (minimale Resterkrankung[MRD]-Negativitätsrate) zu Monat 72 für alle verbleibenden

Patientinnen und Patienten in der Studie CEPHEUS ermöglicht. Der Studienbericht liegt laut Angabe des pU noch nicht vor und werde für März 2026 erwartet.

Es ist nicht davon auszugehen, dass der im Rahmen der Stellungnahme vom pU vorgelegte Datenschnitt vom 08.10.2025 ereignisgesteuert erfolgte. Der vom pU vorgelegte Datenschnitt zum Studienende vom 08.10.2025 stellt die finale Auswertung der Studie CEPHEUS dar und umfasst somit den längsten Beobachtungszeitraum. Die vom pU nachgereichten Daten werden daher für das vorliegende Addendum herangezogen.

Darüber hinaus hat der pU in seiner Stellungnahme fehlende Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen für die relevante Teilpopulation und Informationen zu Folgetherapien nachgereicht sowie weitere Operationalisierungen zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D) vorgelegt.

Auftragsgemäß erfolgt in den folgenden Abschnitten eine Bewertung der Ergebnisse zum finalen Datenschnitt zum Studienende vom 08.10.2025 für die relevante Teilpopulation der Studie CEPHEUS.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie CEPHEUS findet sich in der Dossierbewertung A25-108.

Studienverlauf

Tabelle 1 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte. Angaben zur mittleren Behandlungsdauer sowie mittleren Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte für die relevante Teilpopulation legt der pU in der Stellungnahme nicht vor.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 145
CEPHEUS (Datenschnitt 08.10.2025)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	57,1 [k. A.]	34,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Min; Max]	76,0 [k. A.]	76,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	58,9 [k. A.]	39,7 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-MY20		
Median [Min; Max]	58,9 [k. A.]	39,7 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EQ-5D VAS		
Median [Min; Max]	61,9 [k. A.]	59,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	58,0 [k. A.]	35,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 c. Die Berechnung erfolgte mithilfe der inversen Kaplan-Meier-Methode EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire- Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire-Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Für die relevante Teilpopulation ist die mediane Behandlungsdauer in der Studie CEPHEUS zum finalen Datenschnitt zum Studienende im Interventionsarm mit 57 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit 34 Monaten.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (jeweils 76 Monate). Auch für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) ist die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Interventions- vs. Vergleichsarm: 62 Monate vs. 59 Monate). Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (außer EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer geknüpft ist (siehe Dossierbewertung A25-108 zu Angaben zur geplanten Nachbeobachtung für die Studie CEPHEUS), sind die medianen Beobachtungsdauern für diese Endpunkte im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm (Interventions- vs. Vergleichsarm: 58 bis 59 Monate vs. 35 bis 40 Monate).

Therapie- und Studienabbrüche

Tabelle 2 zeigt die Therapie- und Studienabbrüche in der relevanten Teilpopulation.

Tabelle 2: Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation

Studie Charakteristikum	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a N ^c = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N ^c = 145
CEPHEUS (Datenschnitt 08.10.2025)		
Therapieabbruch, n (%) ^d	89 (62)	116 (80 ^e)
Studienabbruch, n (%) ^f	58 (40)	58 (40 ^e)
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 c. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation. d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Krankheitsprogression (19 % vs. 32 %), unerwünschtes Ereignis (11 % vs. 23 %) und Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (10 % vs. 6 %). Darüber hinaus haben 0 vs. 3 (2 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 17 % vs. Vergleichsarm: 12 %). e. eigene Berechnung f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (8 % vs. 6 %) und Lost to Follow-up (1 % vs. 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 31 % vs. Vergleichsarm: 32 %). n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Es zeigt sich ein Unterschied bezüglich der Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen (Interventions- vs. Vergleichsarm: 62 % vs. 80 %). Dieser Unterschied ist insbesondere auf den im Vergleichsarm höheren Anteil an Krankheitsprogressionen

(Interventions- vs. Vergleichsarm: 19 % vs. 32 %) sowie unerwünschter Ereignisse (UEs; Interventions- vs. Vergleichsarm: 11 % vs. 23 %) als Grund für den Therapieabbruch zurückzuführen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen haben, ist zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (jeweils 40 %).

Folgetherapien

Tabelle 3 zeigt, welche antineoplastischen Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation in der relevanten Teilpopulation erhalten haben.

Tabelle 3: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen zusammen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 145
CEPHEUS (Datenschnitt 08.10.2025)		
Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie	25 (17,4 ^c)	61 (42,1 ^c)
Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Folgetherapien	12 (8,3 ^c)	22 (15,2 ^c)
1. Folgetherapie^d		
Carfilzomib-Dexamethason	4 (16,0 ^c)	1 (1,6 ^c)
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid	3 (12,0 ^c)	4 (6,6 ^c)
Bortezomib-Dexamethason-Pomalidomid	2 (8,0 ^c)	1 (1,6 ^c)
Carfilzomib-Dexamethason-Pomalidomid	2 (8,0 ^c)	0 (0)
Dexamethason-Isatuximab-Pomalidomid	2 (8,0 ^c)	3 (4,9 ^c)
Investigative antineoplastische Wirkstoffe	2 (8,0 ^c)	3 (4,9 ^c)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	1 (4,0 ^c)	1 (1,6 ^c)
Bortezomib-Dexamethason	1 (4,0 ^c)	1 (1,6 ^c)
Bortezomib-Melphalan-Prednison	1 (4,0 ^c)	1 (1,6 ^c)
Dexamethason-Ixazomib-Lenalidomid	1 (4,0 ^c)	1 (1,6 ^c)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason	0 (0)	9 (14,8 ^c)
Carfilzomib-Daratumumab-Dexamethason	0 (0)	2 (3,3 ^c)
Carfilzomib-Dexamethason-Isatuximab	0 (0)	2 (3,3 ^c)
Daratumumab-Dexamethason	0 (0)	2 (3,3 ^c)
Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid	0 (0)	3 (4,9 ^c)
Dexamethason-Lenalidomid	0 (0)	2 (3,3 ^c)
Dexamethason-Pomalidomid	0 (0)	3 (4,9 ^c)
Lenalidomid	0 (0)	2 (3,3 ^c)

Tabelle 3: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen zusammen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N = 144	N = 145
2. Folgetherapie ^e		
Carfilzomib-Dexamethason	1 (8,3 ^c)	1 (4,5 ^c)
Investigative antineoplastische Wirkstoffe	1 (8,3 ^c)	1 (4,5 ^c)
Cyclophosphamid-Dexamethason- Pomalidomid	1 (8,3 ^c)	1 (4,5 ^c)
Carfilzomib-Daratumumab- Dexamethason	1 (8,3 ^c)	1 (4,5 ^c)
Daratumumab	0 (0)	2 (9,0 ^c)
Daratumumab-Dexamethason- Pomalidomid	0 (0)	2 (9,0 ^c)
Dexamethason-Elotuzumab-Pomalidomid	1 (8,3 ^c)	1 (4,5 ^c)
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9		
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9		
c. eigene Berechnung		
d. nachfolgende prozentuale Angaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie		
e. nachfolgende prozentuale Angaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Folgetherapien		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Basierend auf den Angaben zum finalen Datenschnitt zum Studienende vom 08.10.2025 erhielten in der relevanten Teilpopulation 25 (17 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 61 (42 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 1 Folgetherapie. Der pU gibt in seiner Stellungnahme an, dass im Interventionsarm 48 PFS-Ereignisse (26 aufgrund von Progression und 22 aufgrund von Tod) und im Vergleichsarm 73 PFS-Ereignisse (56 aufgrund von Progression und 17 aufgrund von Tod) auftraten. Laut Angabe des pU haben 51 Patientinnen und Patienten mit Progression eine Folgetherapie erhalten. Somit haben im Vergleichsarm 5 Patientinnen und Patienten mit einer Progression keine Folgetherapie erhalten. Zwar beträgt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Progression, die keine Folgetherapie erhalten haben, gemäß den Angaben des pU nur 8,9 %. Es ist jedoch weiterhin davon auszugehen, dass die in der Studie CEPHEUS verabreichten Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard abbilden. Dies wird im Folgenden erläutert.

Wie in der Dossierbewertung A25-108 beschrieben, spiegeln die verabreichten Therapien im Interventions- und Vergleichsarm (u. a. Cluster-of-Differentiation[CD]38-Antikörper, Immunmodulatoren und Proteasom-Inhibitoren) insgesamt die Vielfalt der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet wider. Es wurden jedoch teilweise Therapien verabreicht, die nicht den Empfehlungen der aktuellen deutschen sowie europäischen Leitlinie [6,7] entsprechen (wie beispielsweise eine Folgetherapie mit Lenalidomid bzw. Carfilzomib als Monotherapie).

Wie in der Dossierbewertung A25-108 ausgeführt, ist für die Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression im Verlauf der Studie CEPHEUS davon auszugehen, dass sie refraktär auf Lenalidomid (sowie potenziell auch auf die anderen Therapiekomponenten der Studienmedikation) sind. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt in einer solchen Situation (Patientinnen und Patienten, die refraktär auf Lenalidomid und nicht mit einem CD38-Antikörper vorbehandelt sind) eine Behandlung mit einem CD38-Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab) in Kombination mit Dexamethason und einem Immunmodulator (Pomalidomid) oder mit Dexamethason und einem Proteasom-Inhibitor (Carfilzomib oder Bortezomib) [6]. Auch in der Leitlinie der European Hematology Association (EHA) und des European Myeloma Network (EMN) wird ebenfalls u. a. ein CD38-Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab) in Kombination mit Dexamethason und dem Proteasom-Inhibitor Carfilzomib empfohlen [7].

In der 1. Folgetherapie erhielten im Vergleichsarm nur 56 % (34 von 61) der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie eine Behandlung mit einem CD38-Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab). Unter der Annahme, dass die Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression refraktär auf Lenalidomid sind (siehe oben), erhielten im Vergleichsarm nur 31 % (19 von 61) der Patientinnen und Patienten eine adäquate 1. Folgetherapie unter Verwendung eines CD38-Antikörpers gemäß den Therapieempfehlungen der DGHO.

Insgesamt ist auf Basis der vorliegenden Angaben – wie in der Dossierbewertung A25-108 basierend auf den Daten des vorherigen Datenschnittes vom 07.05.2024 – davon auszugehen, dass die in der Studie CEPHEUS verabreichten Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard abbilden. Die Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – analog zur Dossierbewertung A25-108 – bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Dossierbewertung A25-108 sowie nachfolgenden Abschnitt 2.2.2).

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der pU legt mit seiner Stellungnahme für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) post hoc Responderanalysen zur Zeit bis zur vom pU als bestätigt, als dauerhaft bzw. als bestätigt dauerhaft bezeichnete Verschlechterung mit einer definierten Responseschwelle von ≥ 15 Punkten (Skalenspannweite 0 bis 100) vor.

Gemäß Angabe des pU sind diese Operationalisierungen zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) wie folgt definiert:

- Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung: operationalisiert als Verschlechterung für zwei oder mehrere aufeinanderfolgende Erhebungen im Vergleich zu Baseline.
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung: operationalisiert als Verschlechterung bei einer Erhebung und bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung im Vergleich zu Baseline.
- Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung: operationalisiert als Verschlechterung in mindestens zwei Erhebungen und, im Falle weiterer Erhebungen, bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung im Vergleich zu Baseline.

Der pU gibt an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nur eine einzelne Verschlechterung zum letzten Beobachtungszeitpunkt aufweisen, $> 10\%$ ausmacht (wobei unklar bleibt, auf welche Patientinnen und Patienten er diese Angabe bezieht). Gemäß Operationalisierung des pU zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gehen diese Patientinnen und Patienten als Ereignis ein und werden somit als Patientinnen und Patienten mit dauerhafter Verschlechterung gewertet. In diesen Fällen liegt jedoch keine dauerhafte Verschlechterung, sondern nur eine einzelne Verschlechterung vor. Die vom pU vorgelegte Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung ist daher in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Die vom pU initial im Dossier vorgelegte und in der Dossierbewertung herangezogene Operationalisierung der erstmaligen Verschlechterung sowie die im Stellungnahmeverfahren nachgereichte Operationalisierung der bestätigten Verschlechterung sind grundsätzlich für die Nutzenbewertung geeignet. Mit der vom pU nachgereichten bestätigten dauerhaften Verschlechterung ist in der vorliegenden Datensituation mit vergleichbarer Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesundheitszustand jedoch der Krankheitsverlauf besser abgebildet, da alle Erhebungen berücksichtigt werden und somit eine Verschlechterung, die über einen längeren Zeitraum anhält, abgebildet wird. Die Operationalisierung der bestätigten dauerhaften Verschlechterung bildet eine Kombination aus bestätigter und dauerhafter Verschlechterung ab, bei der der Schwellenwert in mindestens zwei Erhebungen und bei allen

gegebenenfalls noch folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung überschritten sein muss, um als Ereignis gewertet zu werden. Patientinnen und Patienten mit nur einer einzelnen Verschlechterung zum letzten Beobachtungszeitpunkt werden hingegen nicht als Ereignis gezählt. Dies ist sachgerecht.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Responderanalysen zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 2.2.3). Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sowie zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung jeweils um ≥ 15 Punkte werden in Anhang C des vorliegenden Addendums ergänzend dargestellt. Wie zuvor beschrieben, ist die vom pU vorgelegte Operationalisierung zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nicht adäquat, auf eine Darstellung wird dementsprechend verzichtet.

2.2.2 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Sowohl für das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als auch für das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Studie CEPHEUS ändert sich die Einstufung im vorliegenden Addendum im Vergleich zur Dossierbewertung A25-108 nicht.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bleibt – wie in der Dossierbewertung A25-108 – unklar, wie sich die inadäquaten Folgetherapien (siehe Abschnitt 2.1) auf die beobachteten Effekte auswirken.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bestehen weiterhin die in der Dossierbewertungen beschriebenen Gründen für das hohe Verzerrungspotenzial: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, hoher Anteil an Patientinnen und Patienten ($> 10\%$), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden und Unsicherheiten beim adäquaten Einsatz von Folgetherapien.

Unabhängig davon ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in der Dossierbewertung A25-108 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der ASZT-Nichteignung der eingeschlossenen relevanten Teilpopulation reduziert. Auf Basis der Ergebnisse der Studie CEPHEUS können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus der Stellungnahme des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in der eingeschlossenen Studien CEPHEUS sind in Anhang A dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in Anhang B.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
CEPHEUS (Datenschnitt 08.10.2025)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	144	n. e. 48 (33,3)	145	n. e. [78,1; n. e.] 53 (36,6)	0,84 [0,57; 1,24]; 0,378
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^{d, e}					
Fatigue	138	1,4 [1,0; 1,7] 100 (72,5 ^f)	137	1,5 [1,5; 2,2] 103 (75,2 ^f)	1,08 [0,81; 1,44]; 0,599
Übelkeit und Erbrechen	138	6,0 [4,2; 16,9] 85 (61,6 ^f)	137	11,4 [4,5; 45,5] 70 (51,1 ^f)	1,23 [0,89; 1,70]; 0,207
Schmerzen	138	3,7 [2,3; 8,3] 79 (57,2 ^f)	137	3,5 [2,8; 4,0] 88 (64,2 ^f)	0,91 [0,67; 1,24]; 0,560
Dyspnoe	138	3,1 [2,2; 3,7] 101 (73,2 ^f)	137	5,3 [2,9; 11,1] 88 (64,2 ^f)	1,23 [0,92; 1,65]; 0,160
Schlaflosigkeit	138	2,8 [1,8; 3,9] 102 (73,9 ^f)	137	2,8 [2,2; 4,2] 93 (67,9 ^f)	1,04 [0,78; 1,39]; 0,783
Appetitverlust	138	4,4 [3,5; 5,1] 100 (72,5 ^f)	137	3,6 [2,6; 4,6] 97 (70,1 ^f)	0,93 [0,70; 1,24]; 0,634
Verstopfung	138	3,1 [1,6; 5,6] 94 (68,1 ^f)	137	1,6 [1,4; 2,4] 106 (77,4 ^f)	0,69 [0,51; 0,92]; 0,011
Diarrhö	138	4,7 [3,5; 6,0] 117 (84,8 ^f)	137	3,7 [2,8; 4,4] 108 (78,8 ^f)	0,91 [0,70; 1,20]; 0,502

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^{d, e}					
Krankheitssymptome	136	11,6 [4,6; 26,9] 73 (53,7 ^f)	135	13,9 [7,5; 28,2] 78 (57,8 ^f)	1,07 [0,77; 1,48]; 0,699
Nebenwirkungen	136	2,4 [2,1; 3,5] 99 (72,8 ^f)	135	2,9 [2,1; 4,2] 94 (69,6 ^f)	1,17 [0,88; 1,57]; 0,279
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS - Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung) ^{e, g, h}	121	n. e. 15 (12,4 ^f)	125	n. e. 27 (21,6 ^f)	0,43 [0,23; 0,81]; 0,009
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^{e, i}					
globaler Gesundheitsstatus	138	2,1 [1,6; 3,2] 86 (62,3 ^f)	137	2,8 [2,2; 4,4] 82 (59,9 ^f)	1,19 [0,87; 1,63]; 0,274
körperliche Funktion	138	3,0 [1,7; 4,3] 90 (65,2 ^f)	137	3,5 [2,8; 4,5] 92 (67,2 ^f)	1,11 [0,83; 1,50]; 0,484
Rollenfunktion	138	2,1 [1,5; 3,1] 89 (64,5 ^f)	137	2,8 [2,1; 3,6] 92 (67,2 ^f)	1,04 [0,77; 1,40]; 0,819
emotionale Funktion	138	9,3 [3,3; 23,3] 75 (54,3 ^f)	137	5,3 [3,5; 12,5] 83 (60,6 ^f)	0,88 [0,63; 1,21]; 0,420
kognitive Funktion	138	2,6 [1,8; 3,5] 105 (76,1 ^f)	137	3,5 [2,3; 4,9] 104 (75,9 ^f)	1,18 [0,89; 1,57]; 0,244
soziale Funktion	138	2,8 [1,5; 3,3] 92 (66,7 ^f)	137	2,5 [1,8; 3,2] 95 (69,3 ^f)	0,97 [0,72; 1,31]; 0,858
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^{e, i}					
Zukunftsperspektive	136	8,4 [2,8; 48,5] 69 (50,7 ^f)	135	13,7 [4,2; 36,1] 73 (54,1 ^f)	1,03 [0,74; 1,44]; 0,867
Körperbild	136	8,7 [3,5; 16,6] 80 (58,8 ^f)	135	11,6 [4,2; 50,5] 66 (48,9 ^f)	1,31 [0,94; 1,83]; 0,105

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	144	0,1 [0,1; 0,3] 144 (100)	142	0,2 [0,1; 0,3] 142 (100)	–
SUEs	144	12,3 [5,5; 22,1] 109 (75,7)	142	8,3 [4,0; 16,6] 99 (69,7)	0,94 [0,72; 1,25]; 0,686
schwere UEs ^j	144	0,9 [0,7; 1,6] 135 (93,8)	142	1,5 [1,0; 2,1] 126 (88,7)	1,05 [0,82; 1,36]; 0,686
Abbruch wegen UEs	144	58,4 [44,3; n. e.] 67 (46,5)	142	44,2 [26,5; 67,5] 75 (52,8)	0,72 [0,52; 1,003]; 0,052
periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs ^j)	144	n. e. 18 (12,5)	142	n. e. 16 (11,3)	1,12 [0,57; 2,21]; 0,735
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9					
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9					
c. Effekt, KI und p-Wert gemäß Angaben des pU: Cox-Proportional-Hazards-Modell; jeweils stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter/ASZT-Eignung (≥ 70 Jahre vs. < 70 Jahre ASZT ungeeignet vs. < 70 Jahre Ablehnung einer ASZT). Patientinnen und Patienten < 70 Jahre, die eine ASZT abgelehnt hatten, sind in der hier ausgewerteten für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht enthalten. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird der p-Wert vom entsprechenden stratifizierten Log-Rank-Test dargestellt.					
d. Eine Zunahme der Scores EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100)					
e. gemäß Modul 4 A sind nur Patientinnen und Patienten mit einem Baselinewert und mindestens einem weiteren Wert im Studienverlauf in den Auswertungen enthalten					
f. eigene Berechnung					
g. die Operationalisierung bildet eine Kombination aus bestätigter und dauerhafter Verschlechterung ab (siehe Abschnitt 2.2.1)					
h. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).					
i. Eine Abnahme der Scores EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).					
j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
ASZT: autologe Stammzellentransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT: High Level Term; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; 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					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Basierend auf den im Rahmen der Stellungnahme des pU nachgereichten Daten zeigt sich einzig für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Analog zur Dossierbewertung A25-108 ergibt sich aufgrund der mit Unsicherheit behafteten eingeschlossenen relevanten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT nicht geeignet ist; siehe Ausführungen in der Dossierbewertung A25-108) für nachgeordnete Subgruppenanalysen folgende Unsicherheit: es ist nicht bekannt, wie sich Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT noch geeignet ist, auf mögliche Subgruppen verteilen und inwiefern es dadurch zu einer Verzerrung der Subgruppenergebnisse kommen würde. Die

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

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in den vorigen Abschnitten dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 5).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Verstopfung (EORTC QLQ-C30)

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

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,57; 1,24]; p = 0,378	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesundheitszustand (Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)		
EQ-5D VAS	n. e. vs. n. e. HR: 0,43 [0,23; 0,81]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	1,4 vs. 1,5 HR: 1,08 [0,81; 1,44]; p = 0,599	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	6,0 vs. 11,4 HR: 1,23 [0,89; 1,70]; p = 0,207	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,7 vs. 3,5 HR: 0,91 [0,67; 1,24]; p = 0,560	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	3,1 vs. 5,3 HR: 1,23 [0,92; 1,65]; p = 0,160	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	2,8 vs. 2,8 HR: 1,04 [0,78; 1,39]; p = 0,783	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	4,4 vs. 3,6 HR: 0,93 [0,70; 1,24]; p = 0,634	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Verstopfung	3,1 vs. 1,6 HR: 0,69 [0,51; 0,92]; p = 0,011	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Diarrhö	4,7 vs. 3,7 HR: 0,91 [0,70; 1,20]; p = 0,502	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Krankheitssymptome	11,6 vs. 13,9 HR: 1,07 [0,77; 1,48]; p = 0,699	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen	2,4 vs. 2,9 HR: 1,17 [0,88; 1,57]; p = 0,279	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitsstatus	2,1 vs. 2,8 HR: 1,19 [0,87; 1,63]; p = 0,274	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	3,0 vs. 3,5 HR: 1,11 [0,83; 1,50]; p = 0,484	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,1 vs. 2,8 HR: 1,04 [0,77; 1,40]; p = 0,819	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	9,3 vs. 5,3 HR: 0,88 [0,63; 1,21]; p = 0,420	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	2,6 vs. 3,5 HR: 1,18 [0,89; 1,57]; p = 0,244	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
soziale Funktion	2,8 vs. 2,5 HR: 0,97 [0,72; 1,31]; p = 0,858	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-MY20 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Zukunftsperspektive	8,4 vs. 13,7 HR: 1,03 [0,74; 1,44]; p = 0,867	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	8,7 vs. 11,6 HR: 1,31 [0,94; 1,83]; p = 0,105	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	12,3 vs. 8,3 HR: 0,94 [0,72; 1,25]; p = 0,686	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,9 vs. 1,5 HR: 1,05 [0,82; 1,36]; p = 0,686	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	58,4 vs. 44,2 HR: 0,72 [0,52; 1,003]; p = 0,052	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Periphere Neuropathie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,12 [0,57; 2,21]; p = 0,735	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 c. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt d. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; 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		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen. Durch die im vorliegenden Addendum bewerteten Daten hat sich im Vergleich zur Dossierbewertung A25-108 ein positiver Effekt ergeben.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	–
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9	
b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9	

In der Gesamtschau zeigt sich einzig im Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ein positiver Effekt mit dem Ausmaß gering für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Dieser Endpunkt wurde über die gesamte Studiendauer beobachtet und die vorgelegte Operationalisierung bildet eine bestätigte bzw. dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten ab. Zusammenfassend ergibt sich in der vorliegenden Datensituation für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason aus der Dossierbewertung A25-108: für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-108 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie^b)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-108>.
2. Johnson & Johnson. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2135: Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1222/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Johnson & Johnson. Anlage zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2135: Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [unveröffentlicht]. 2025.
4. Johnson & Johnson. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1222/#dossier>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Daratumumab: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2026 [Zugriff: 21.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1222/2026-01-12_Wortprotokoll_Daratumumab_D-1241.pdf.
6. Kortüm M, Auner HW, Bassermann F et al. Multiples Myelom [online]. 2024 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
7. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 2025; 22(9): 680-700. <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Mortalität

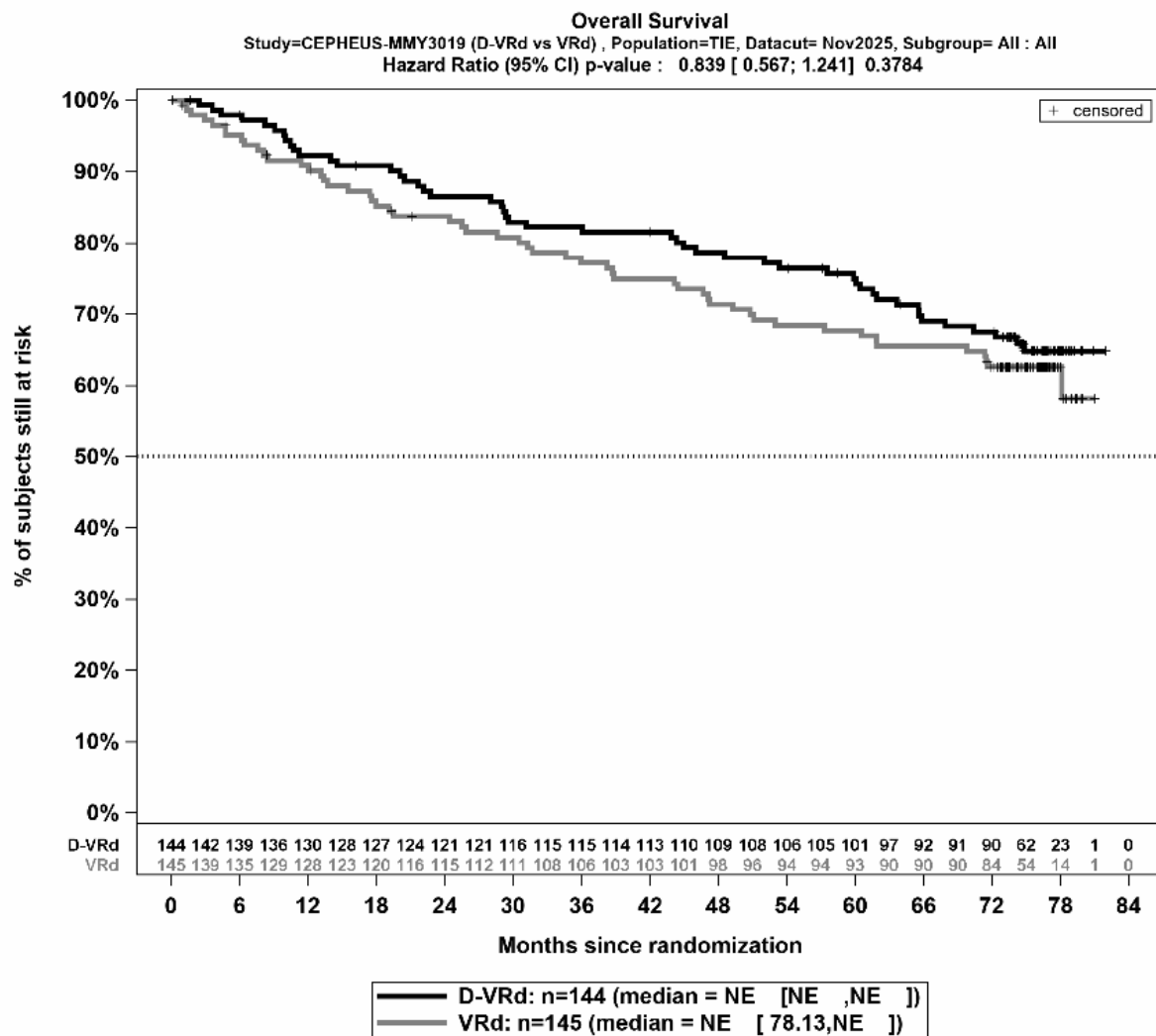


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

A.2 Morbidität

A.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

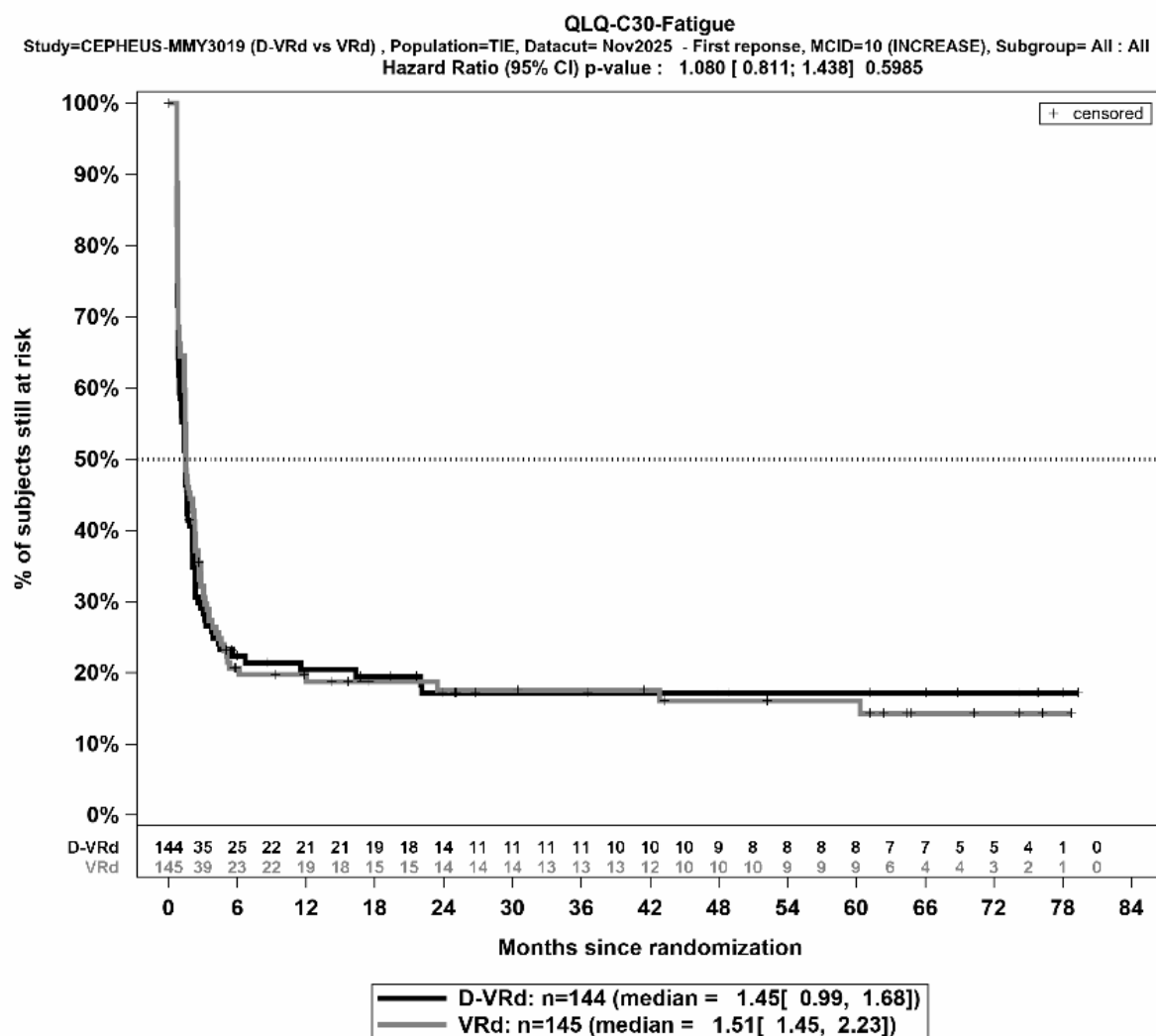


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

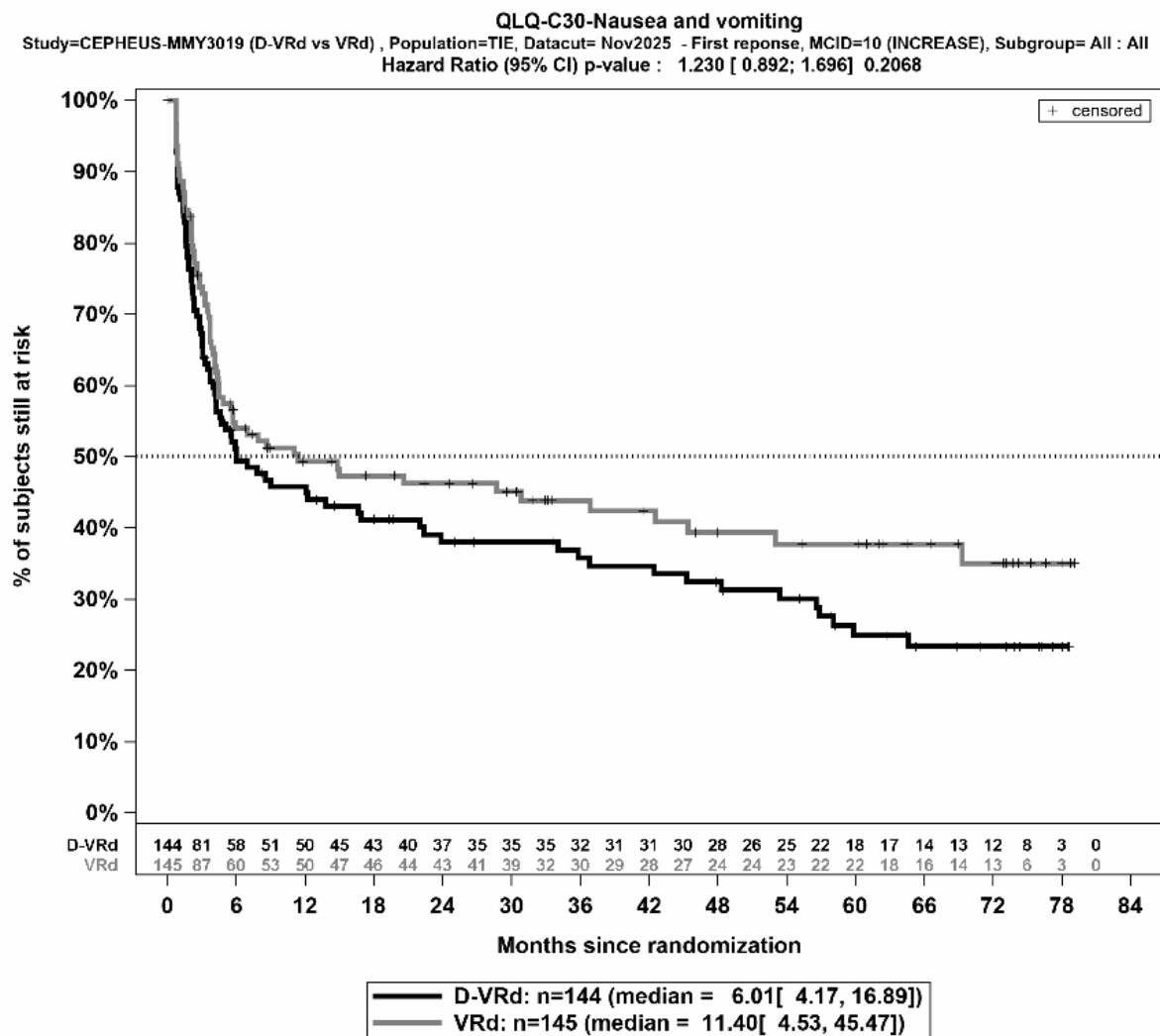


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

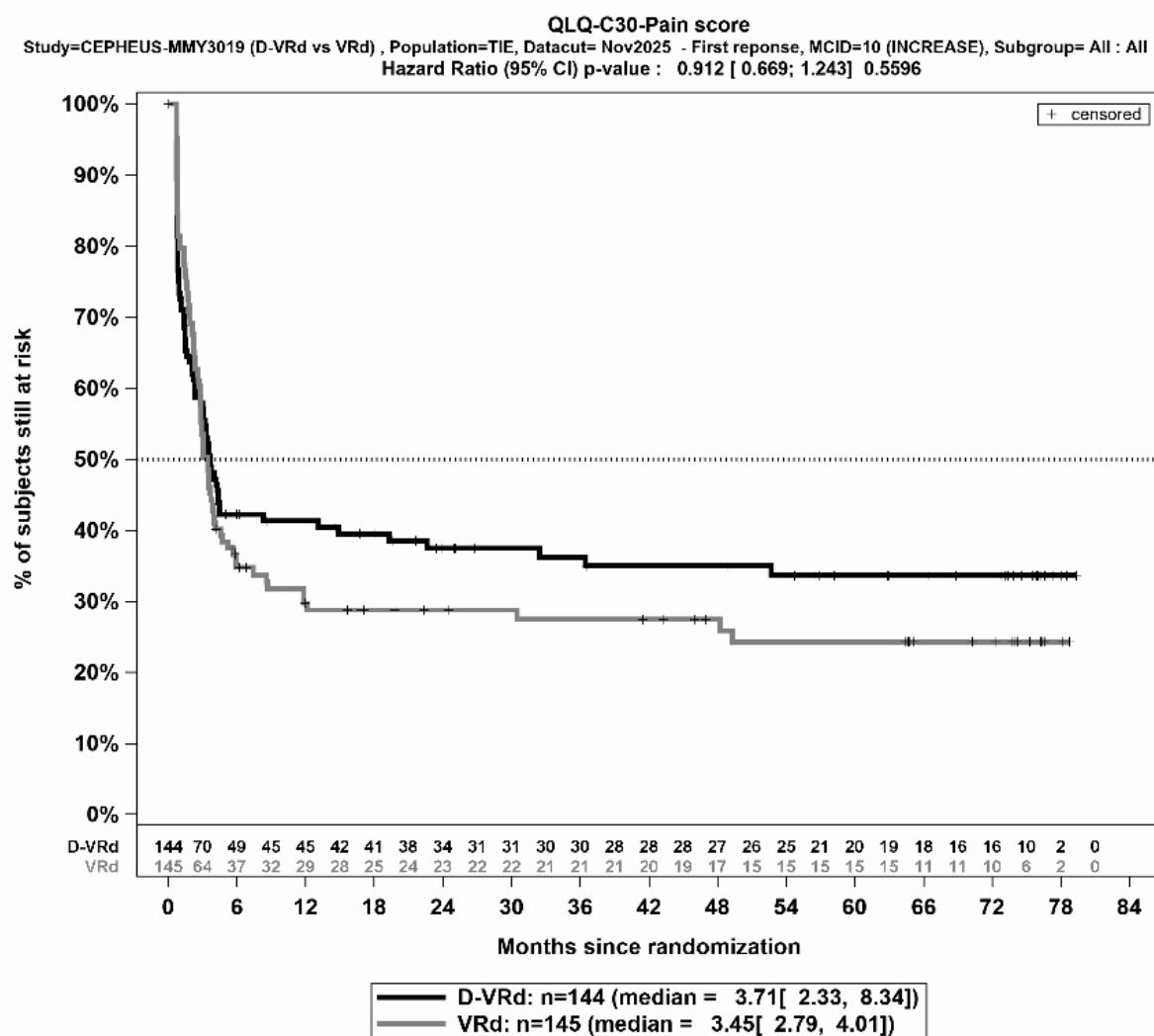


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

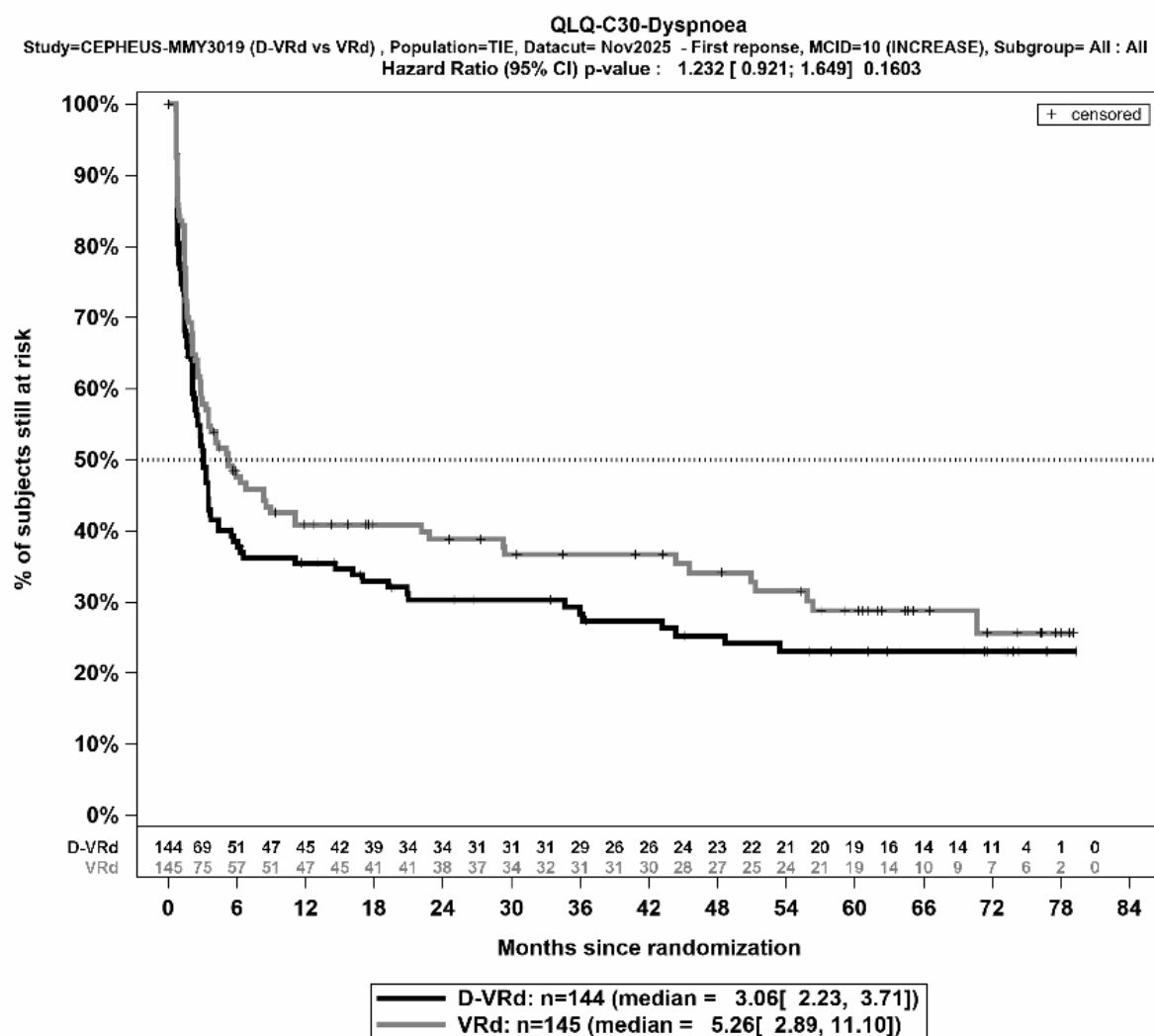


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

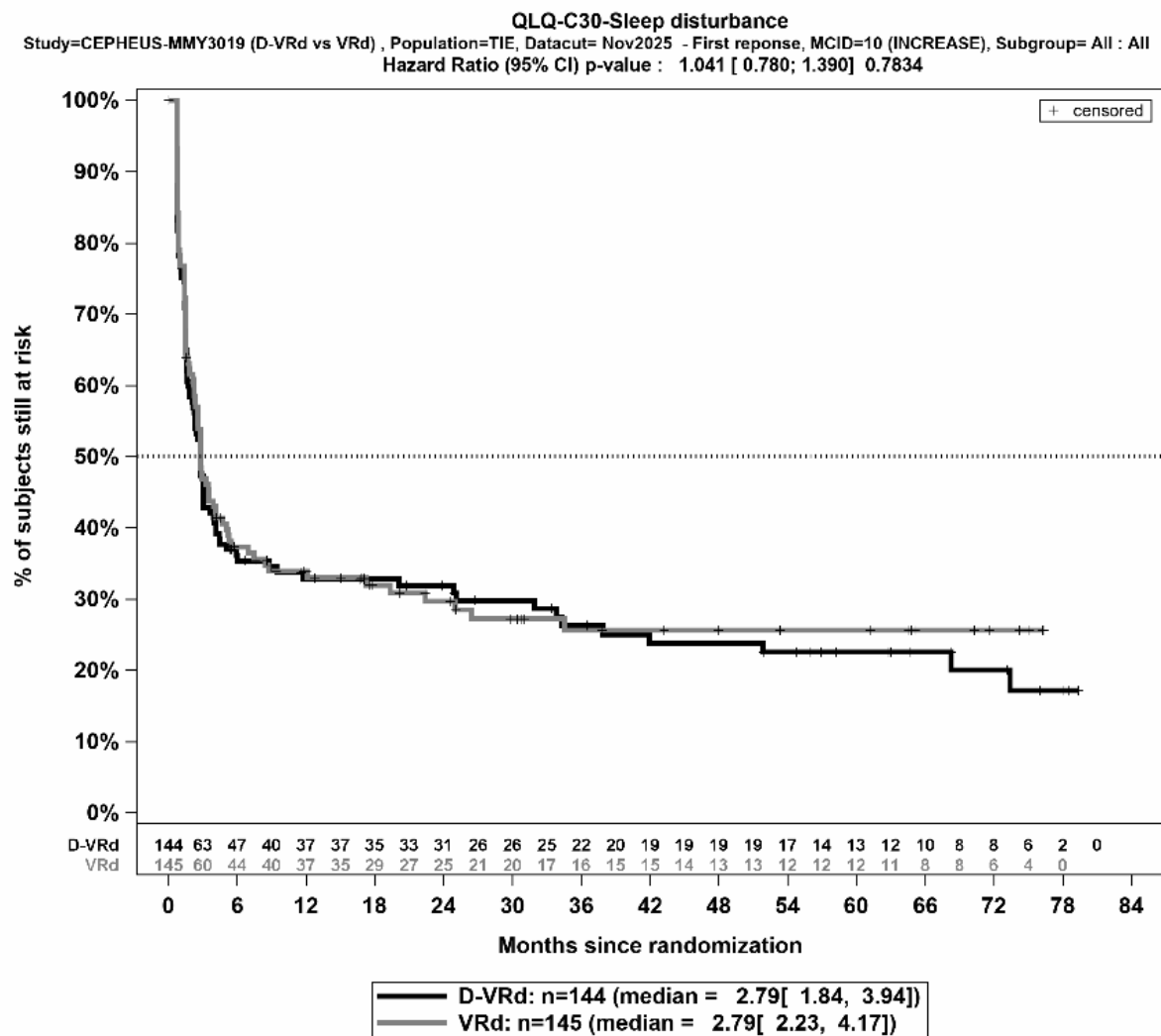


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

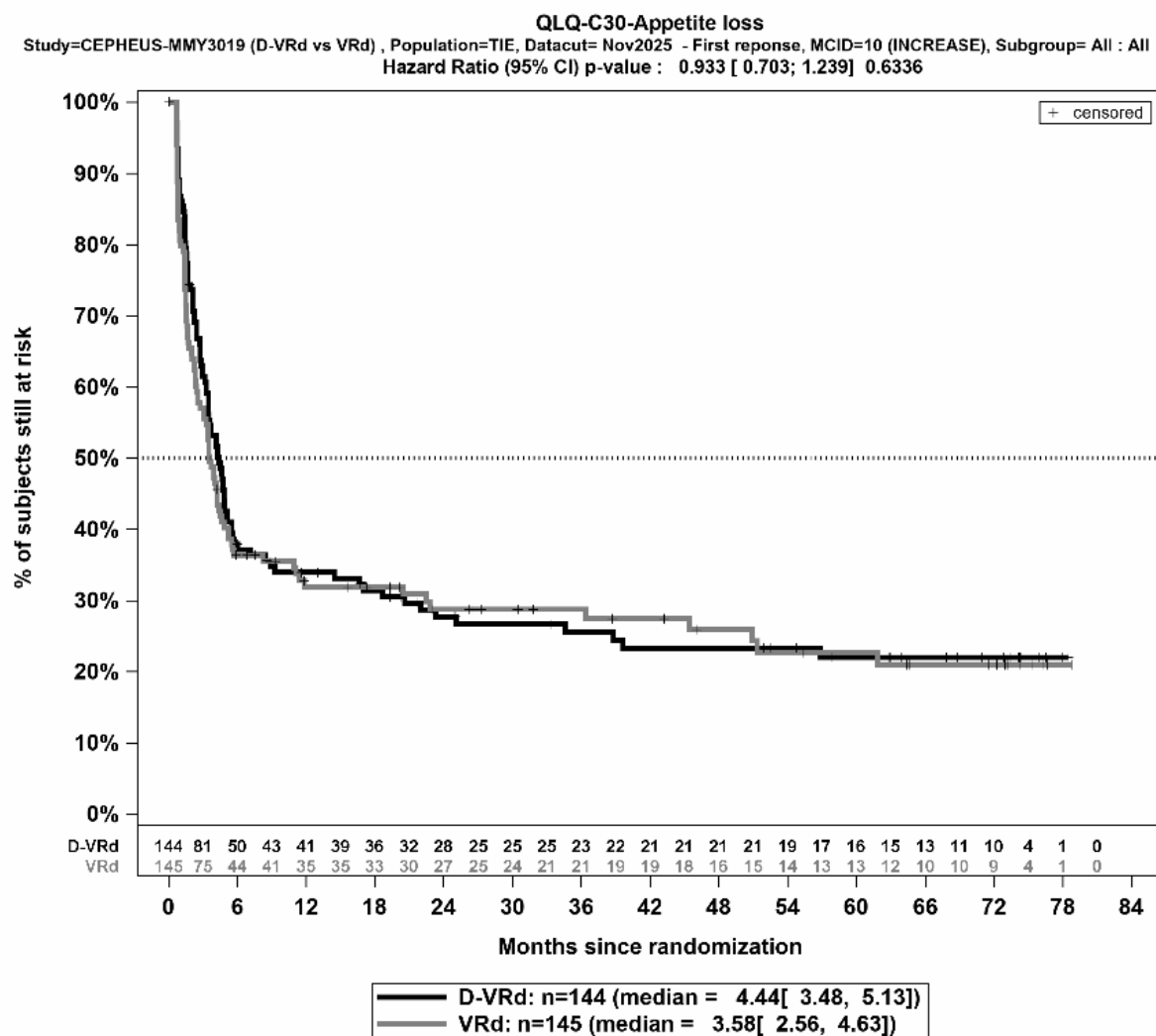


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

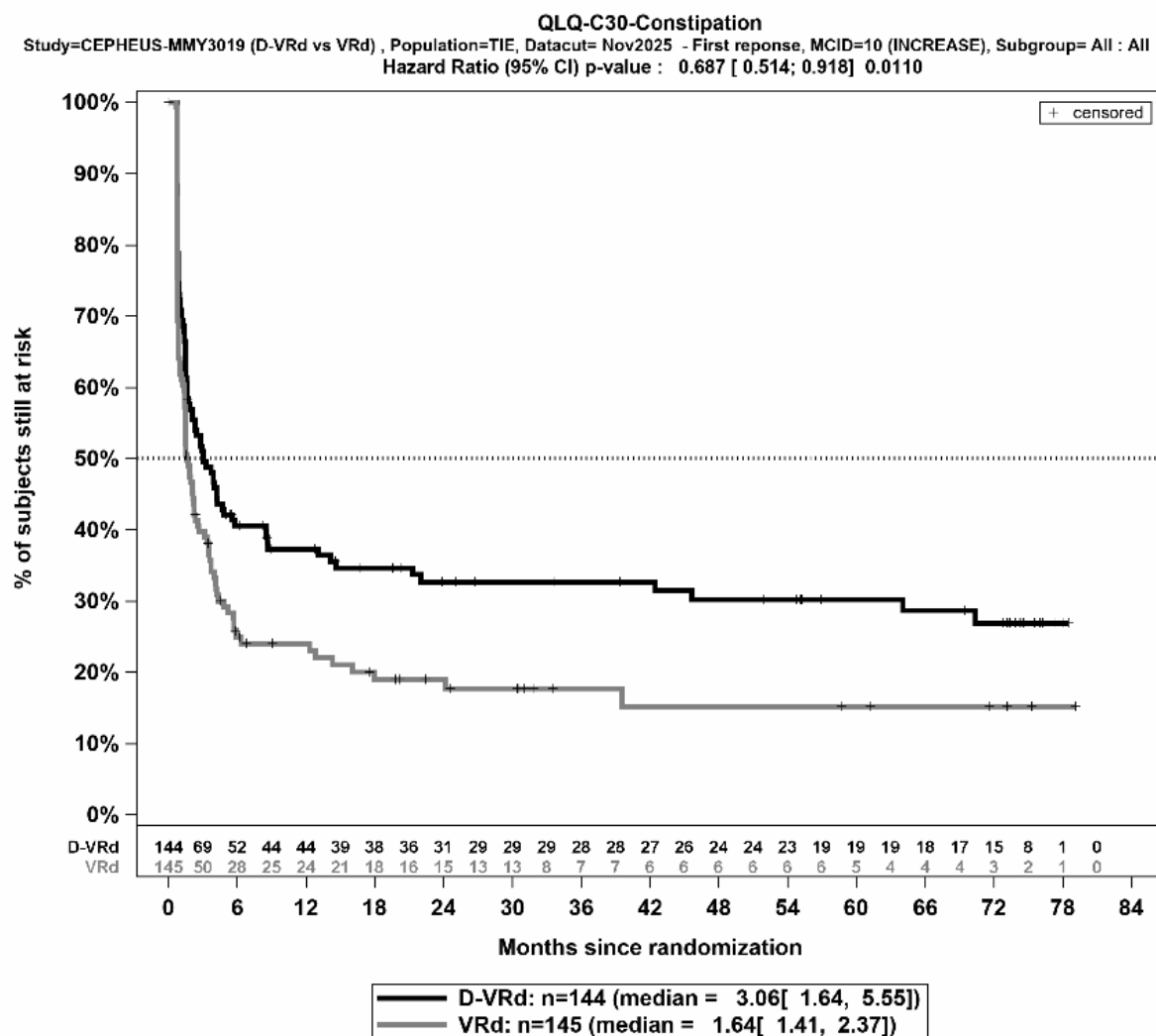


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

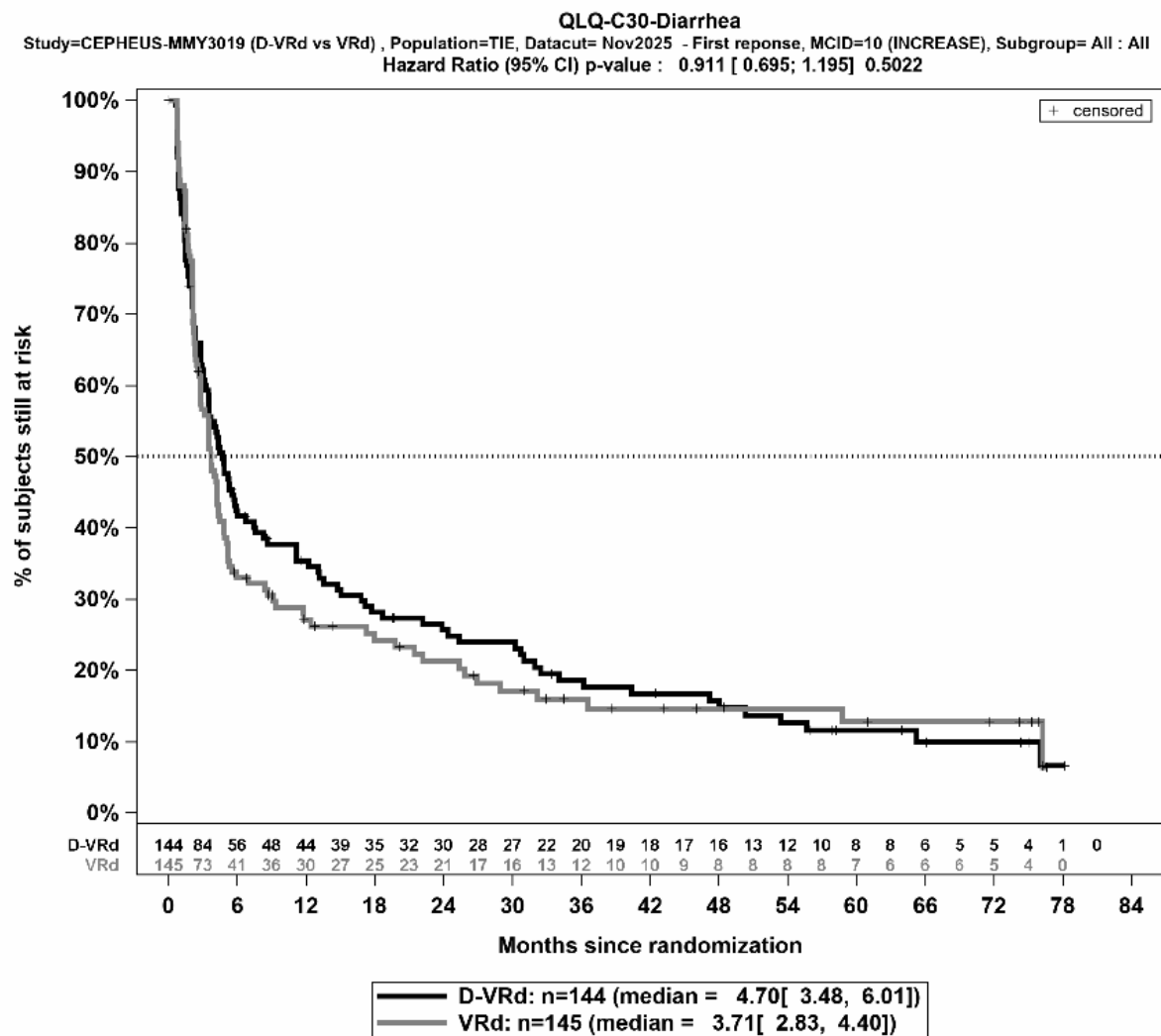


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

A.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)

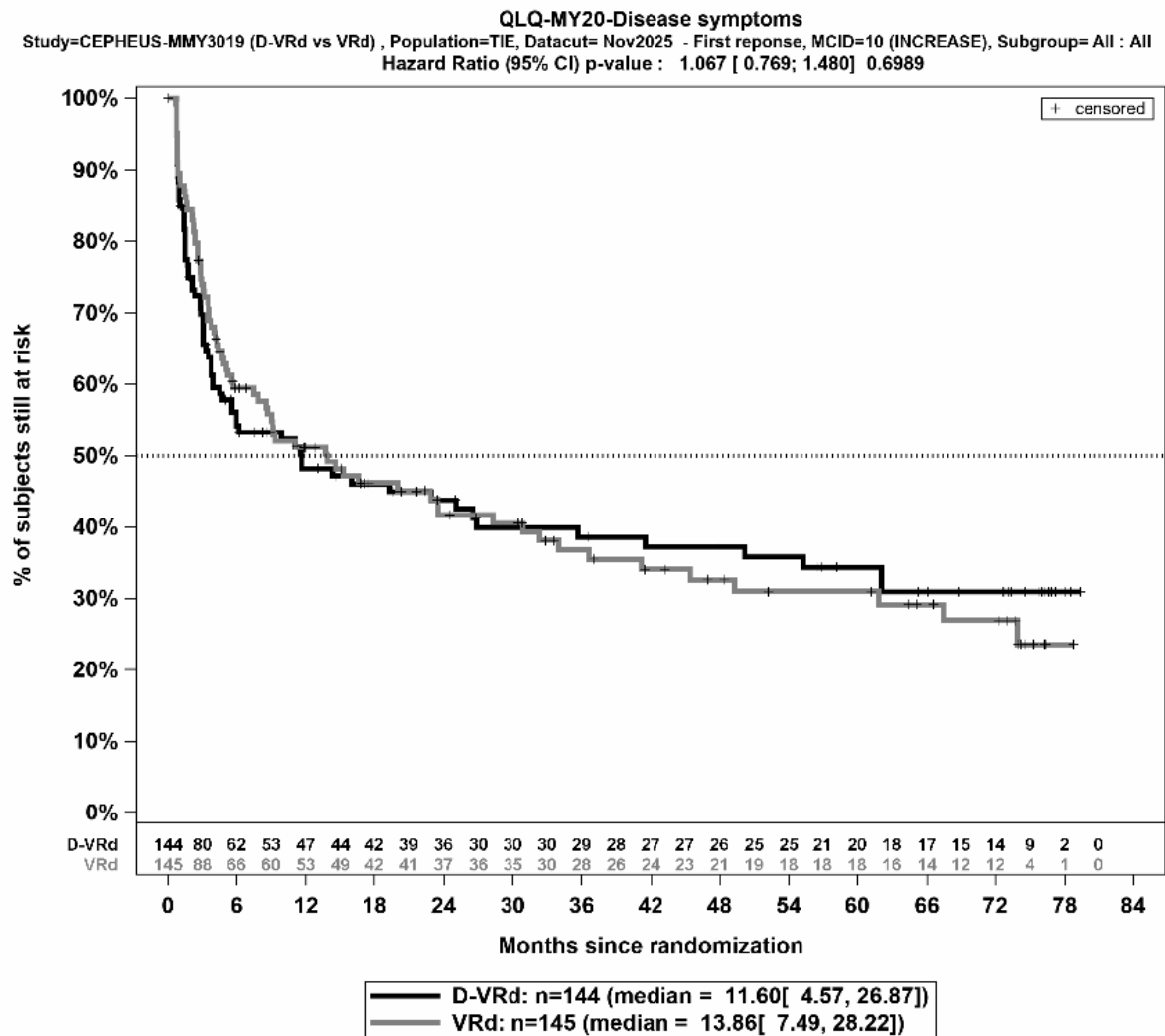


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitssymptome (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

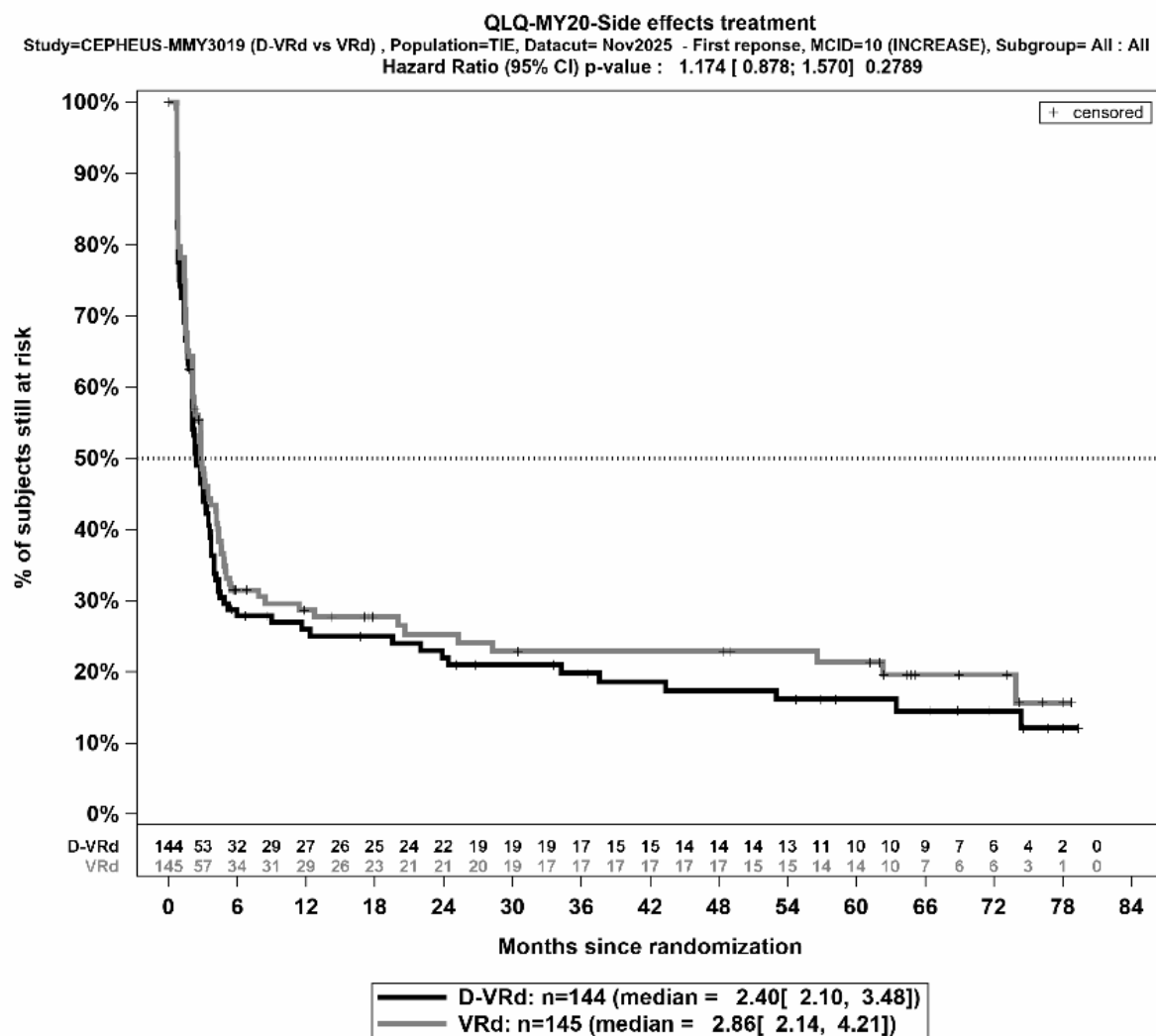


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkungen (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

A.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

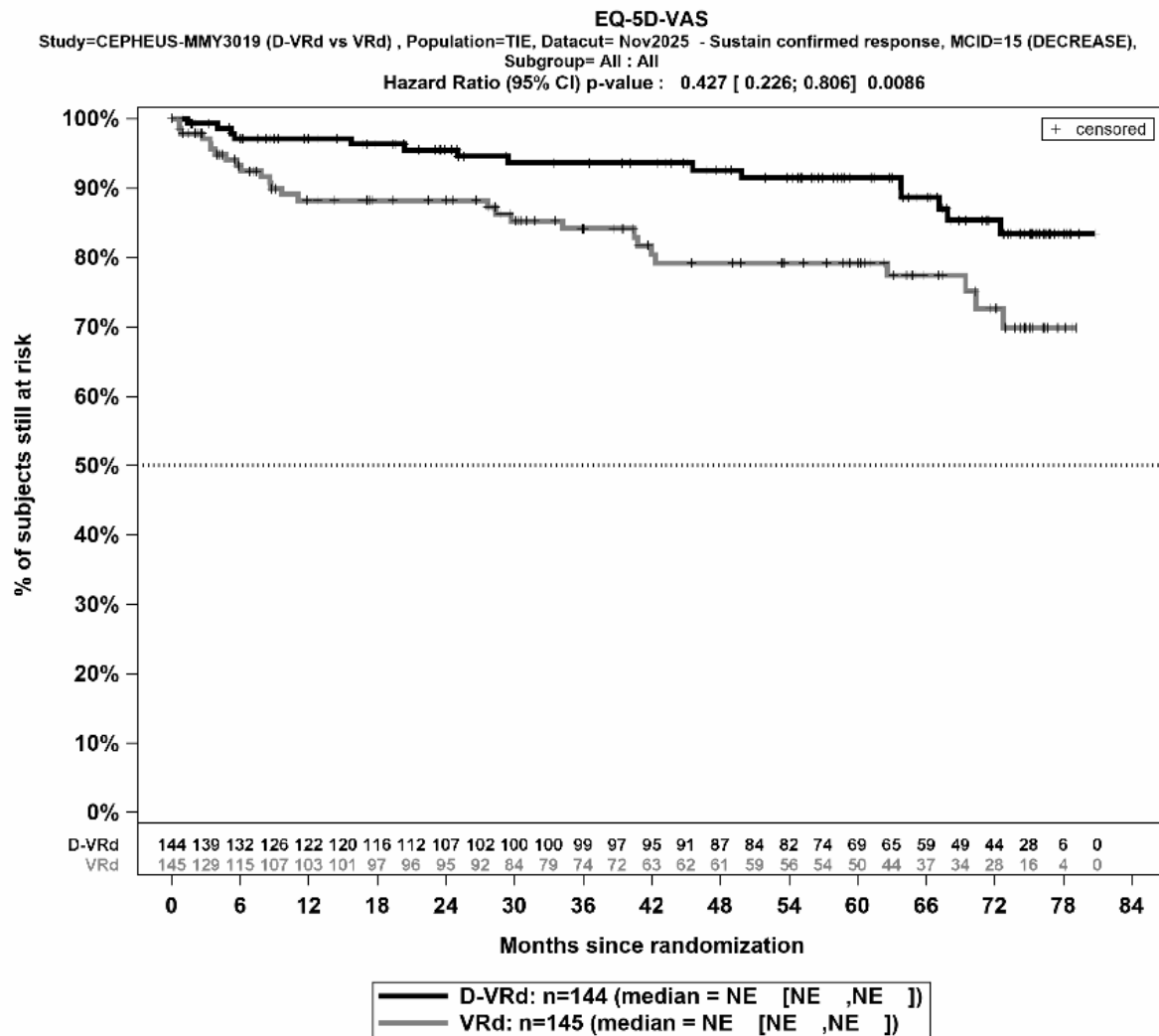


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

A.3.1 EORTC QLQ-C30

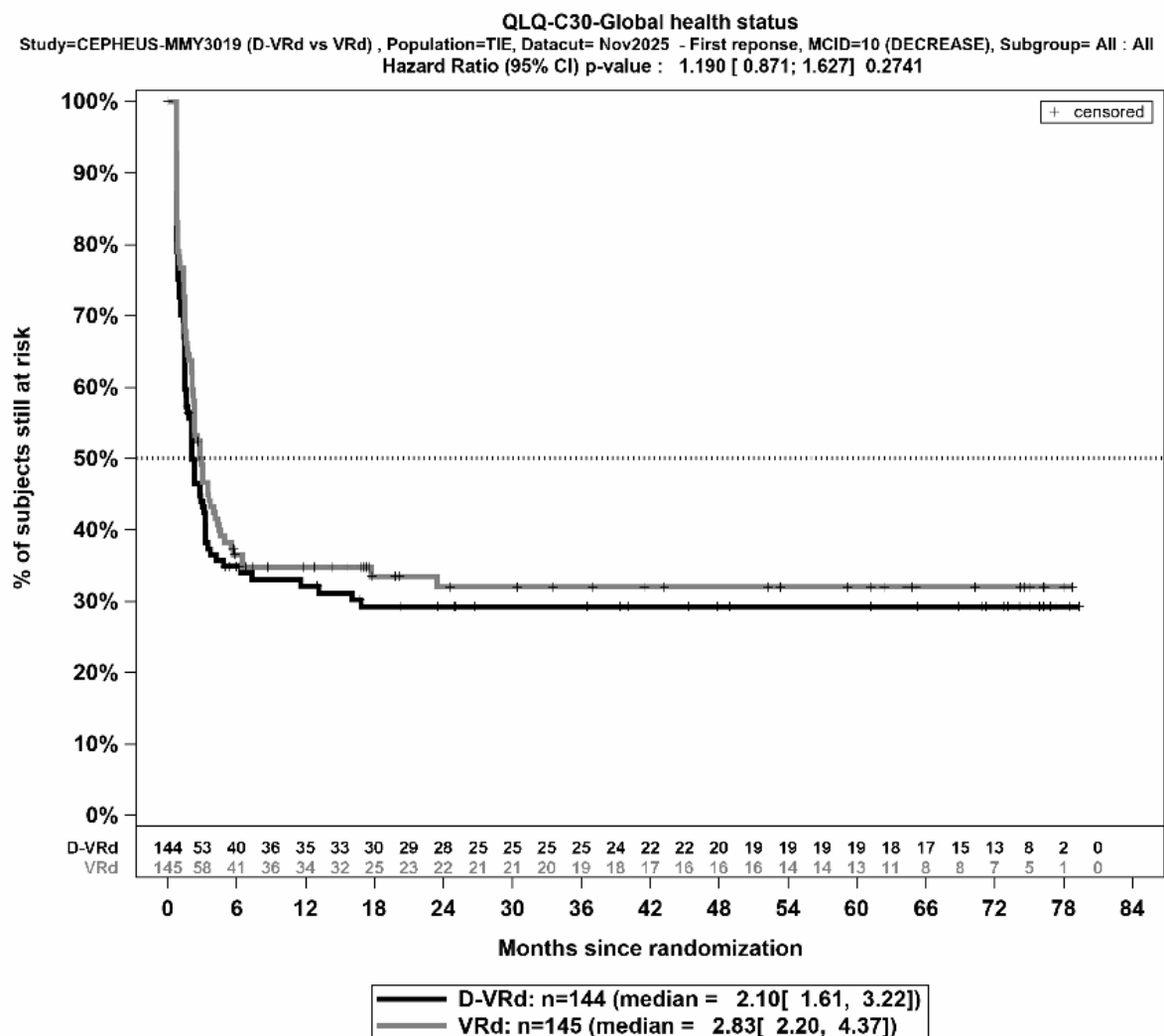


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

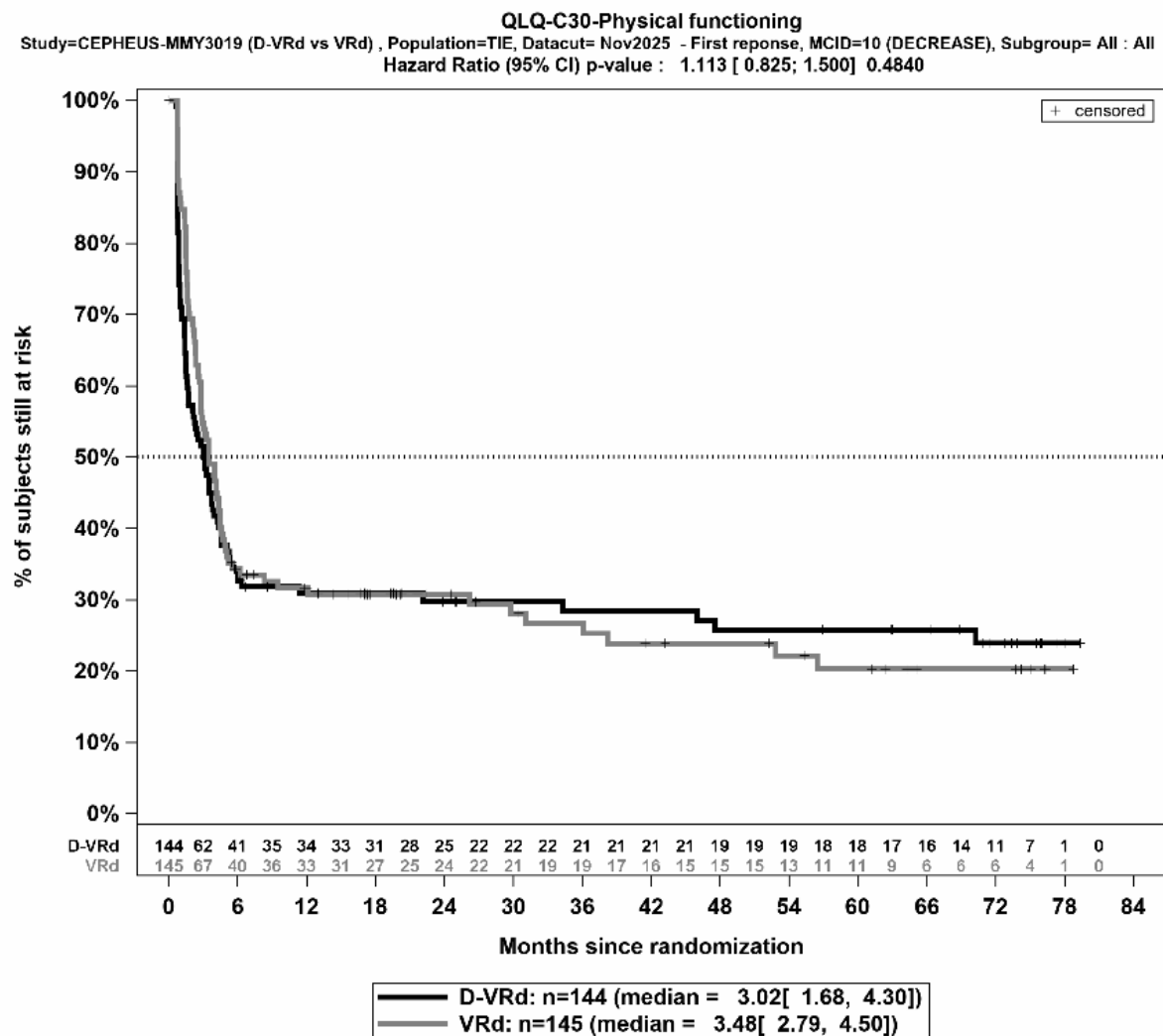


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

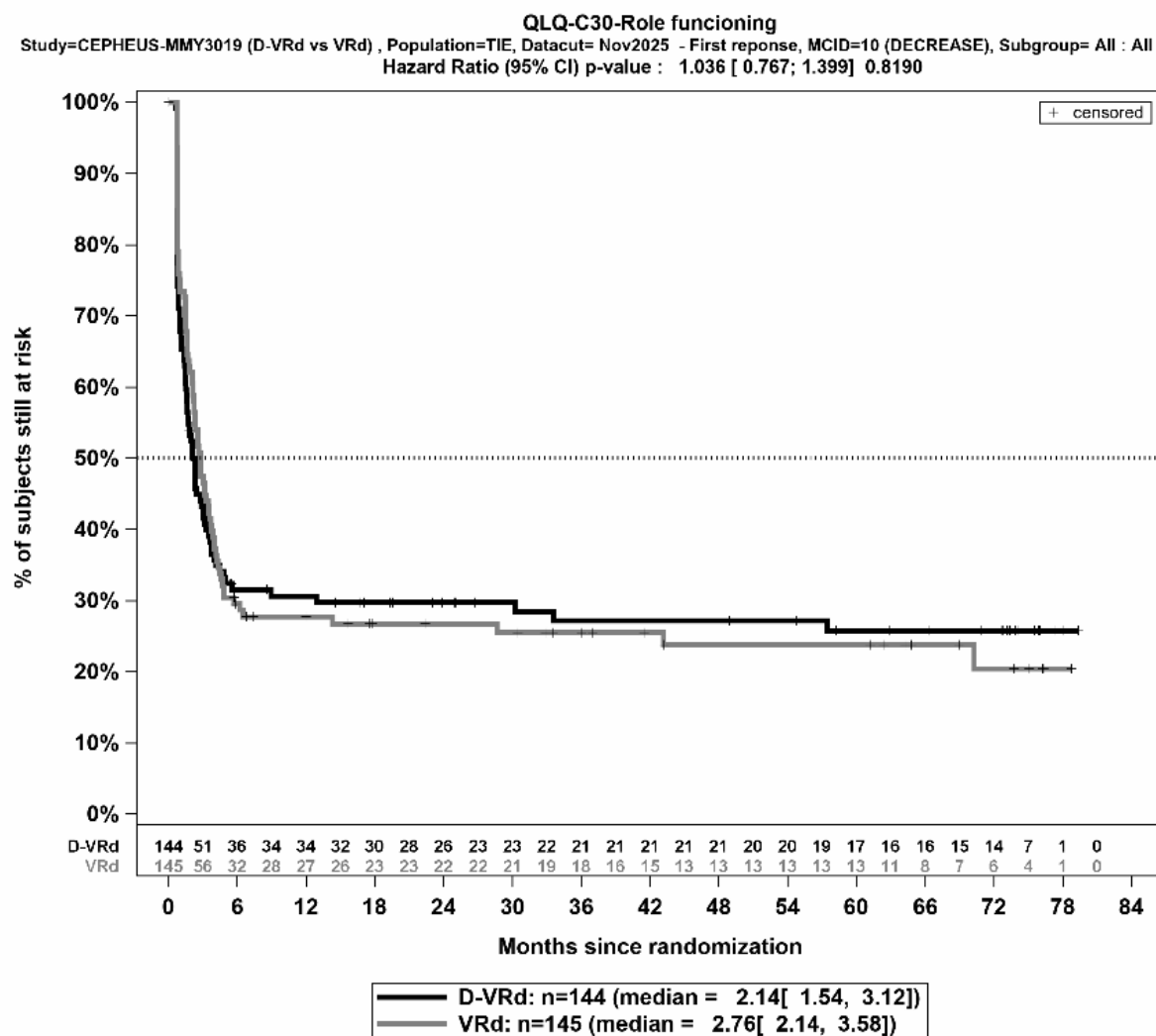


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

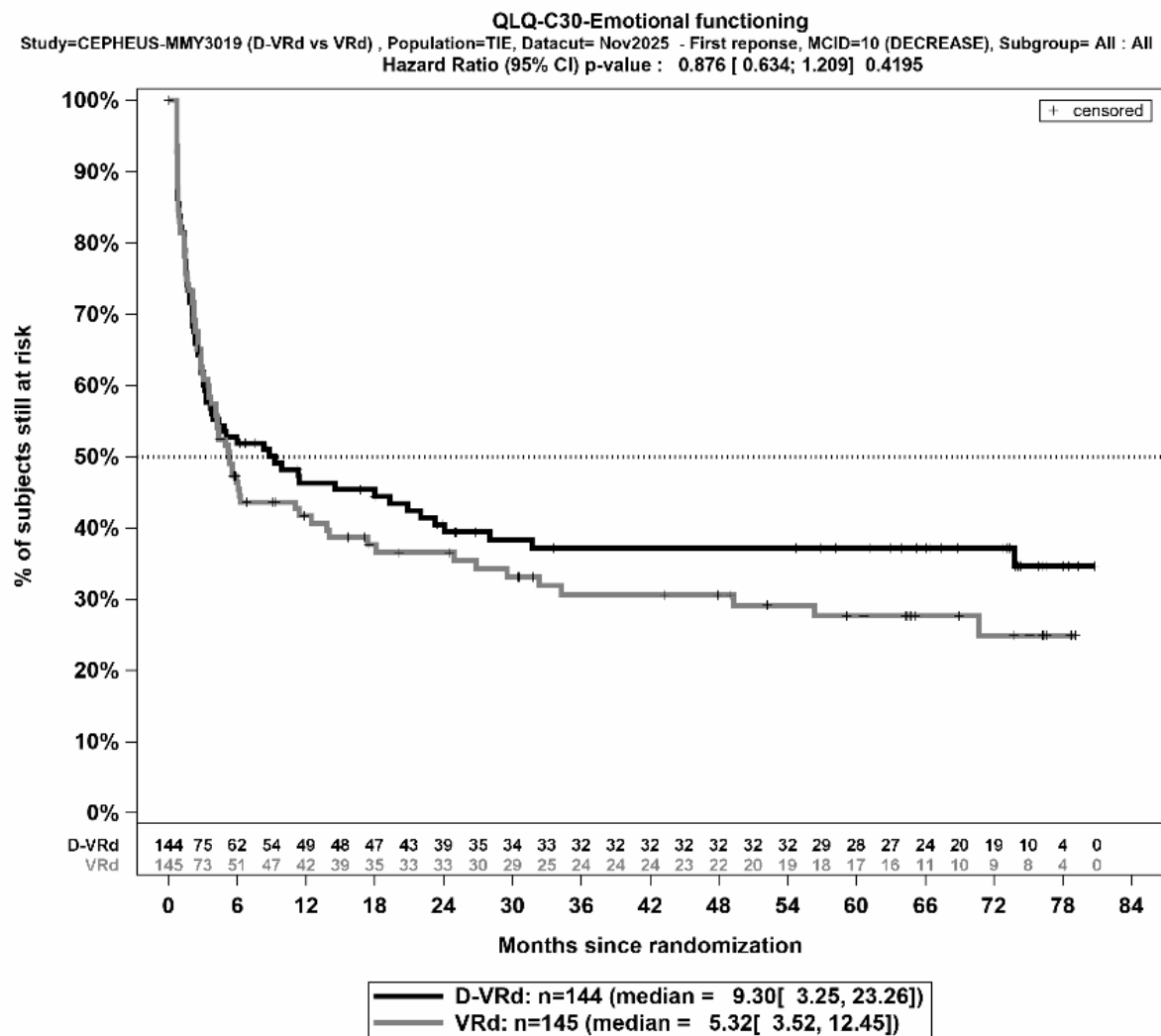


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

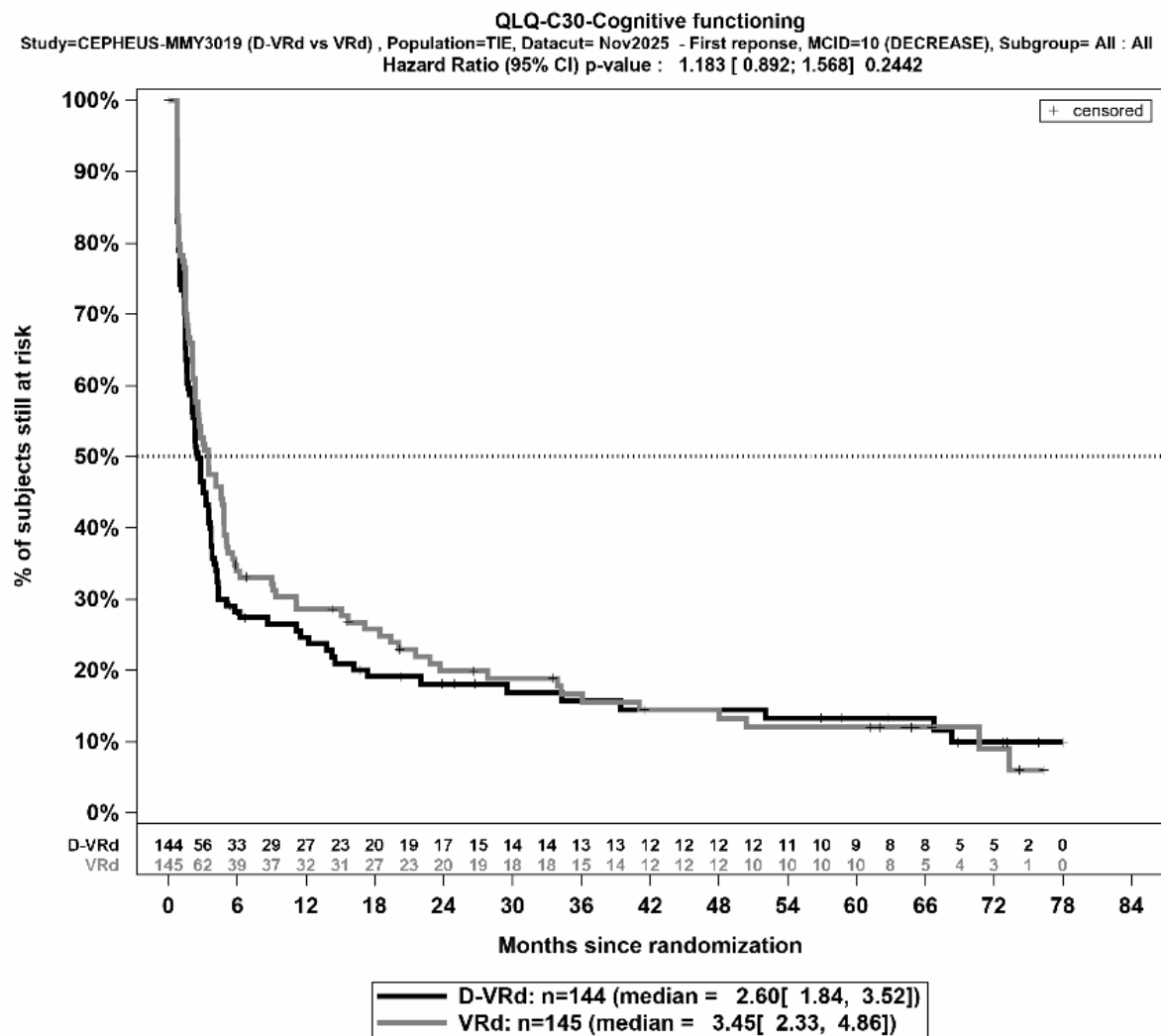


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

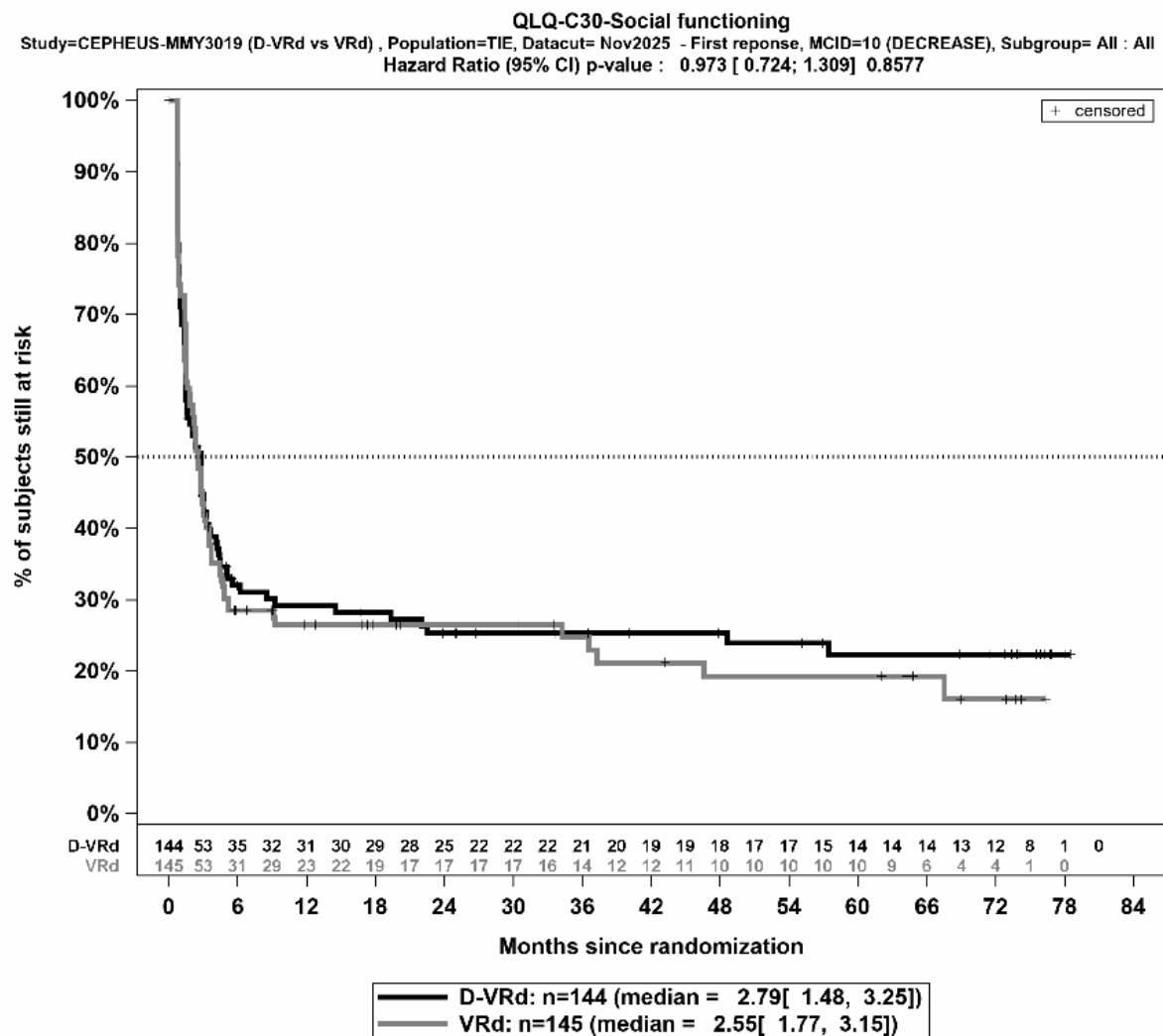


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

A.3.2 EORTC QLQ-MY20

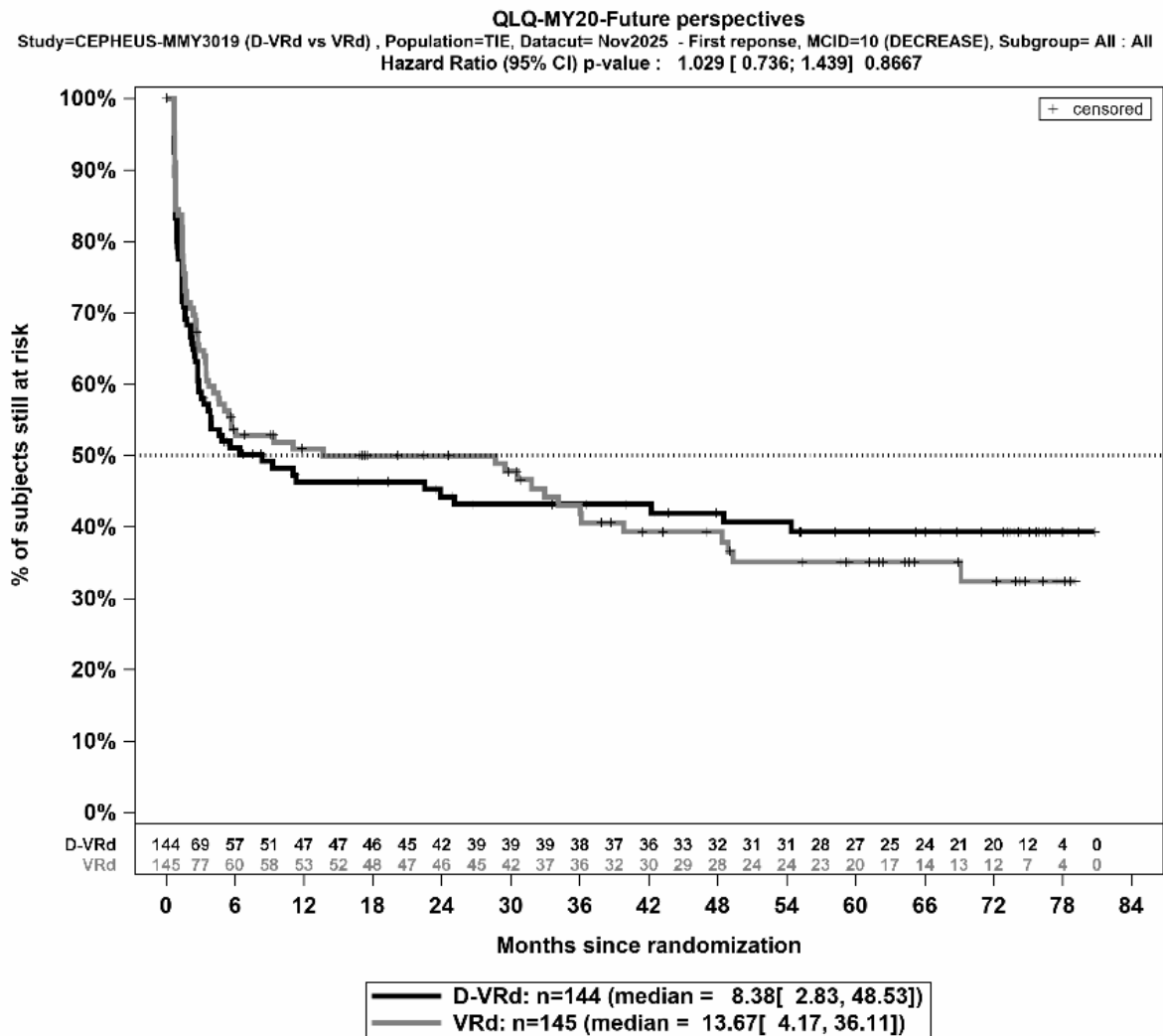


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

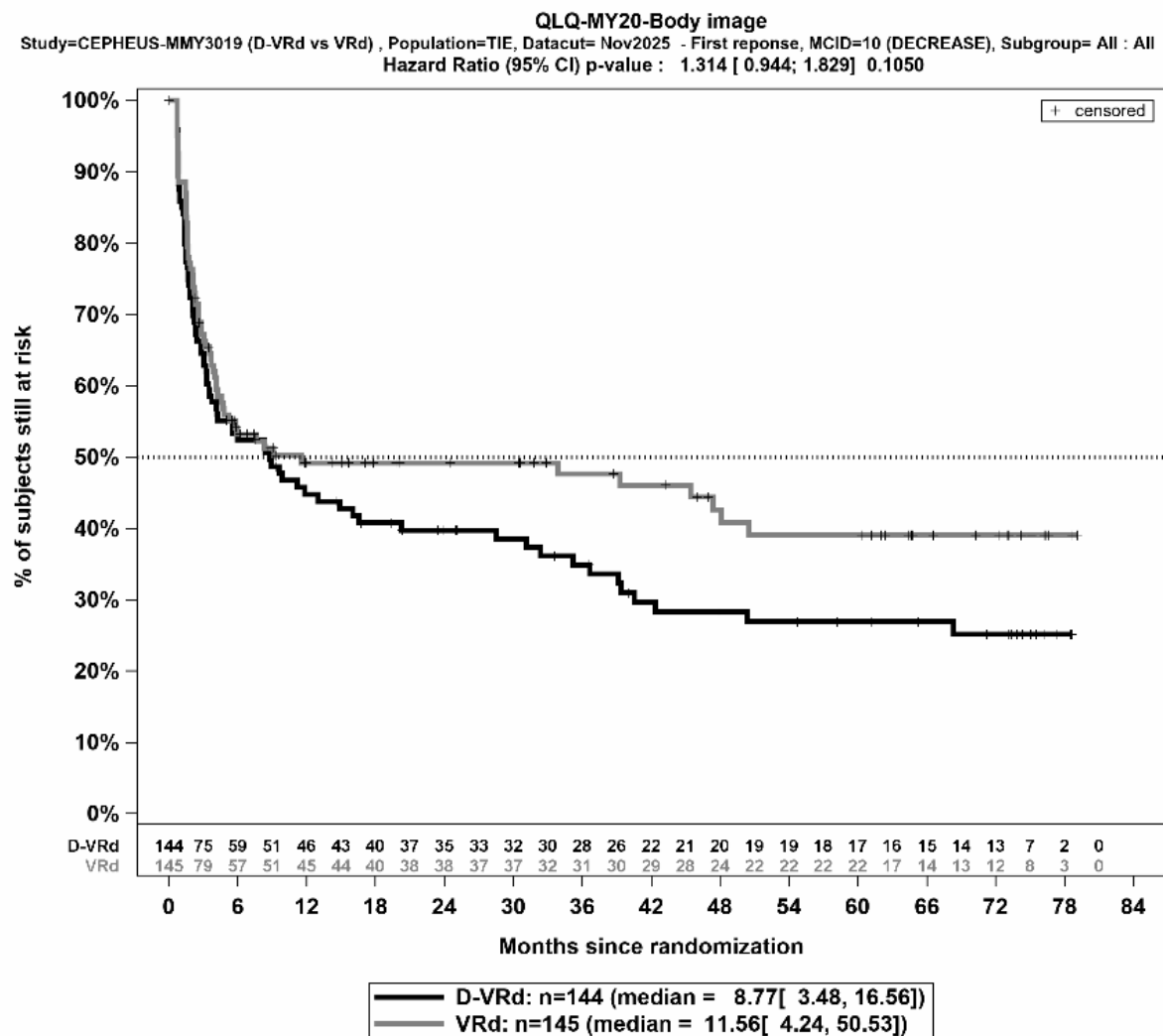


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

A.4 Nebenwirkungen

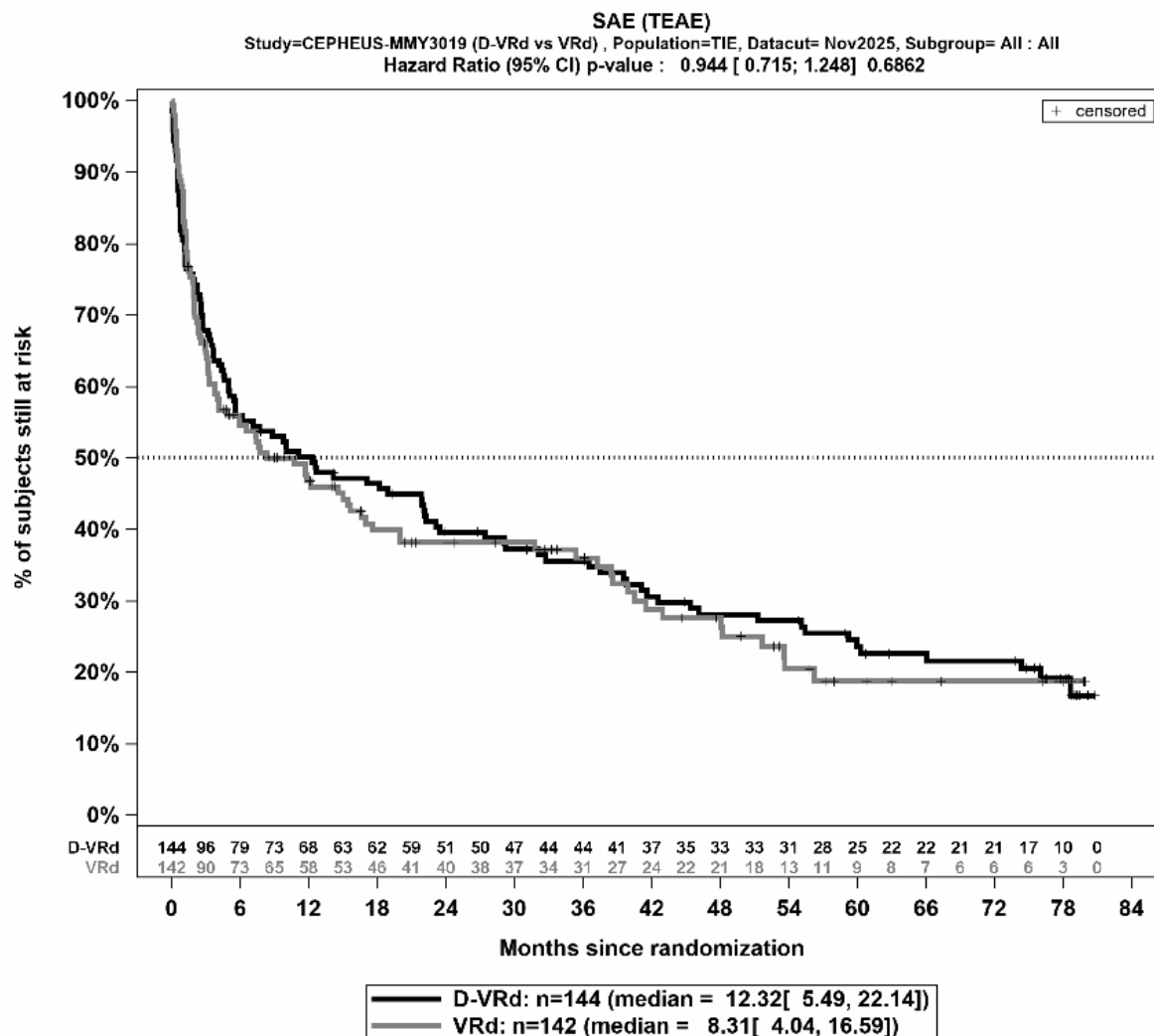


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

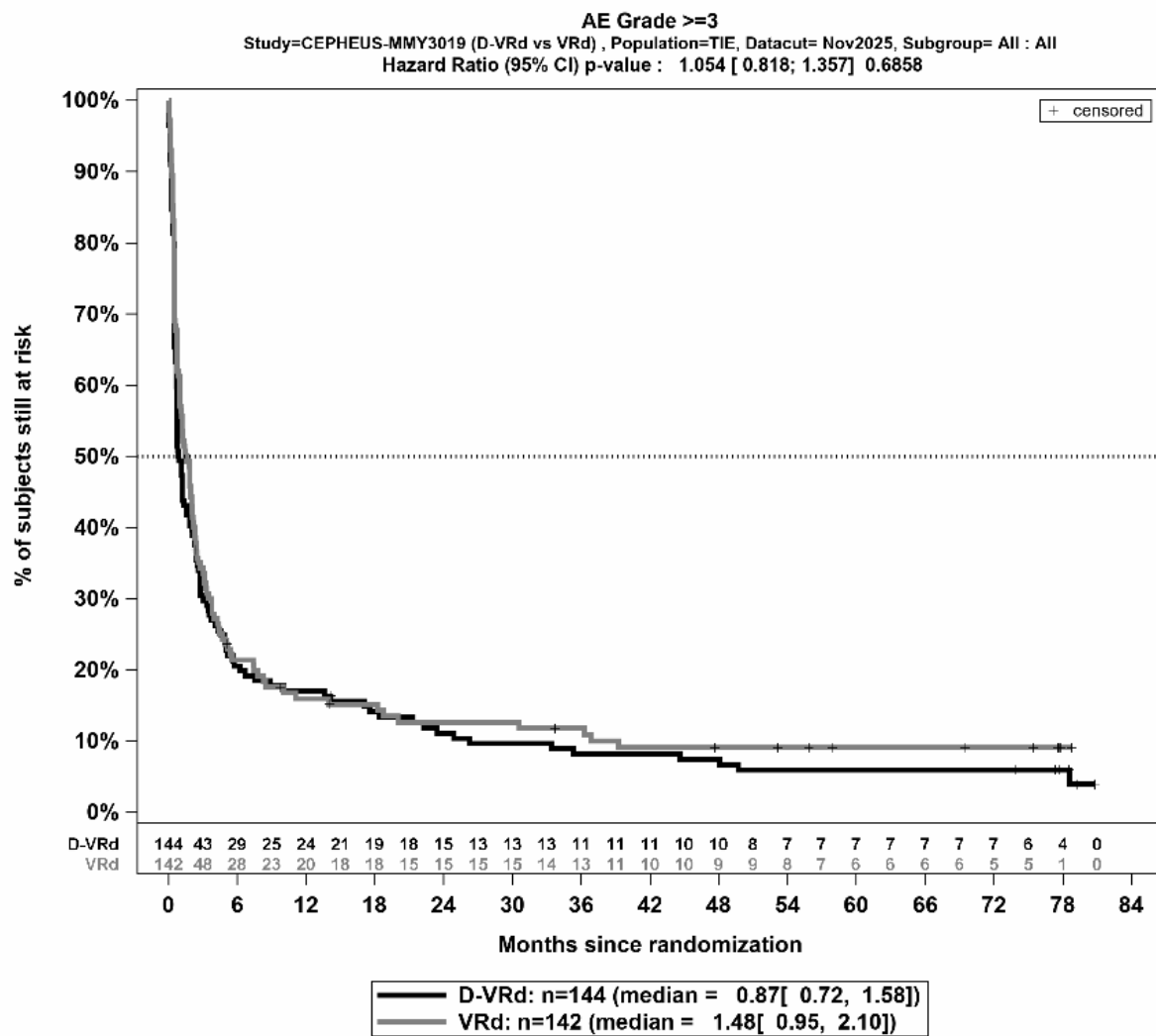


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

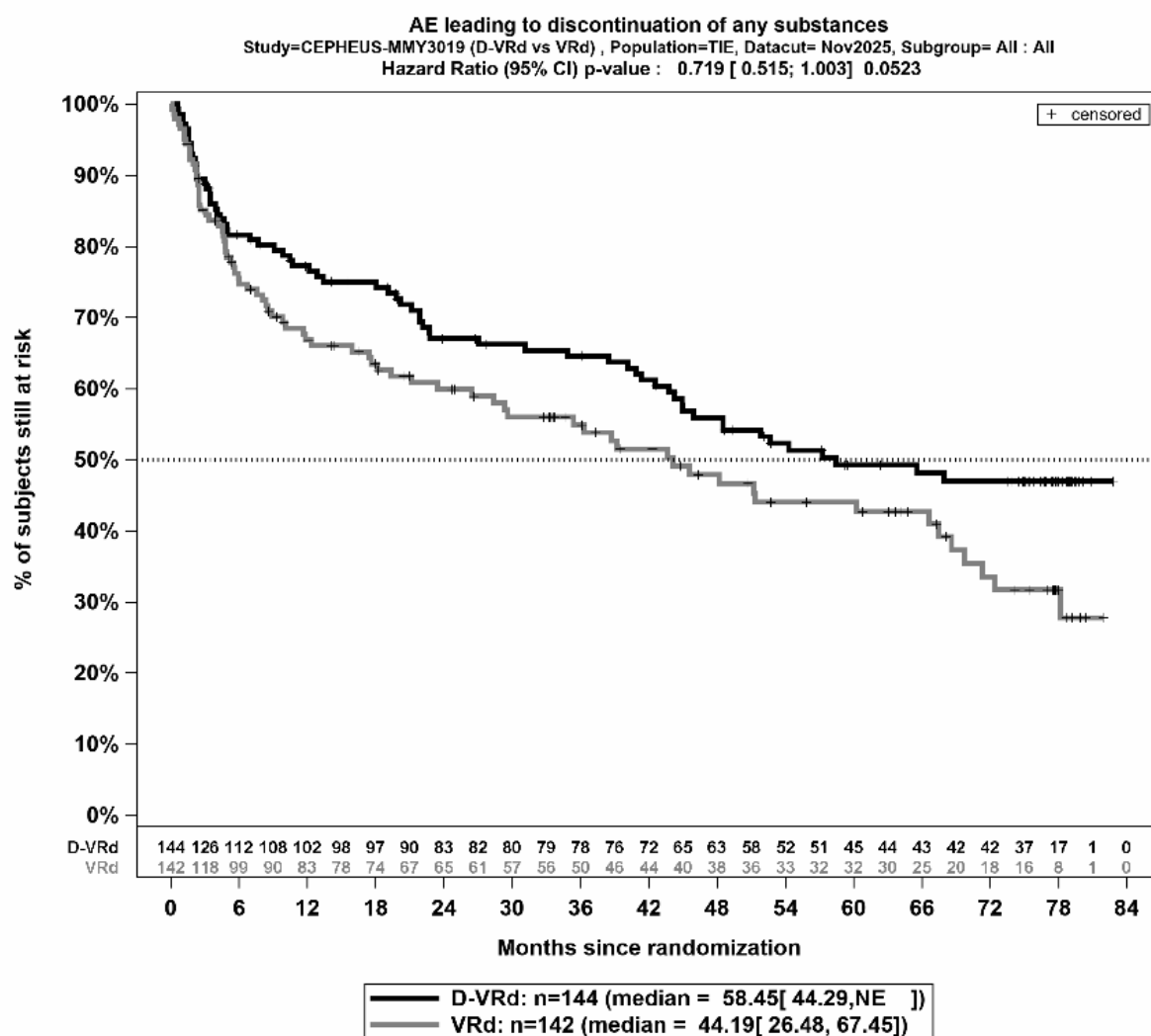


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

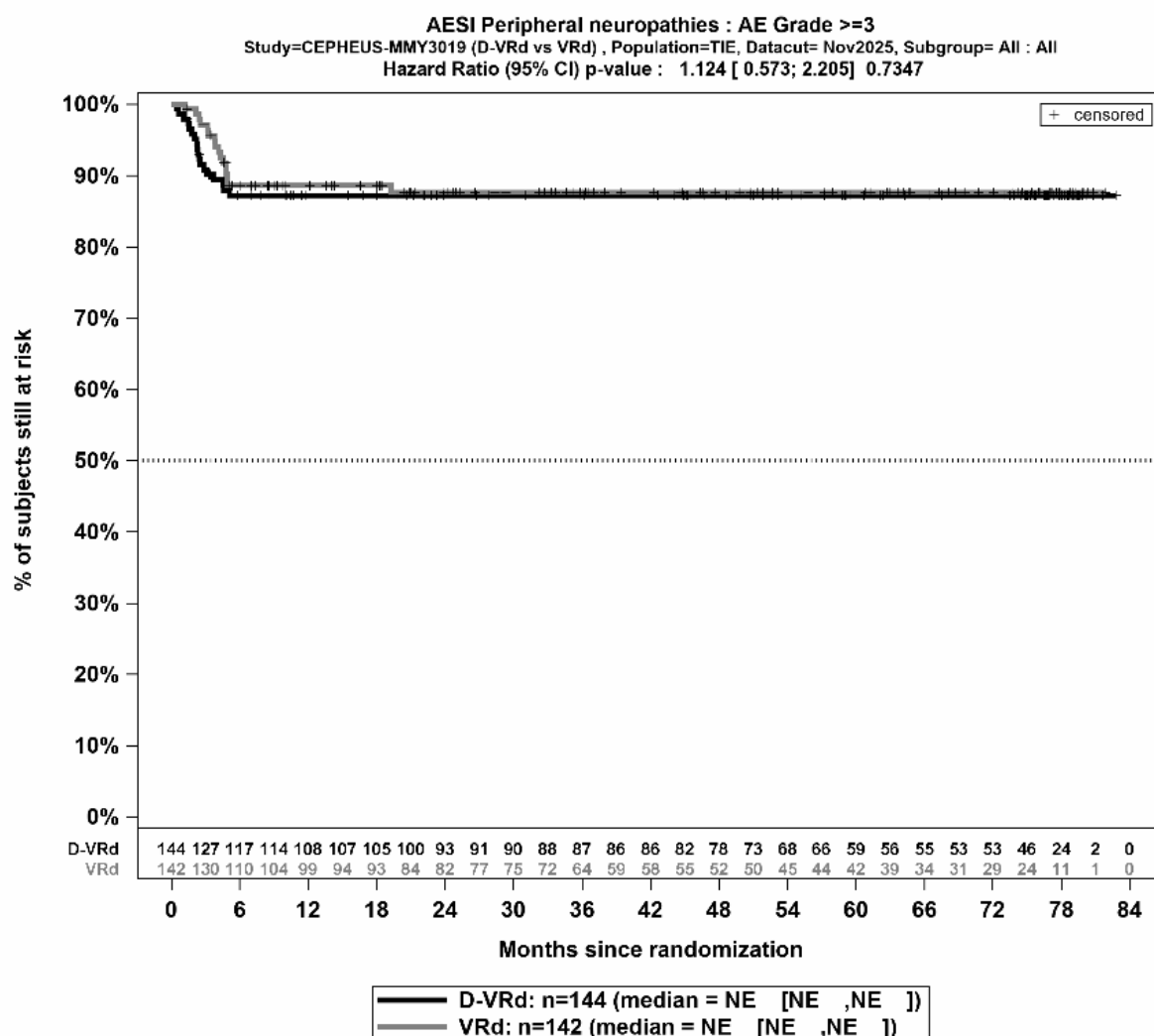


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

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

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c
	N = 144	N = 142
CEPHEUS (Datenschnitt 08.10.2025)		
Gesamtrate UEs	144 (100)	142 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	135 (93,8)	121 (85,2)
COVID-19	54 (37,5)	27 (19,0)
Infektion der oberen Atemwege	52 (36,1)	38 (26,8)
Pneumonie	41 (28,5)	30 (21,1)
Harnwegsinfektion	37 (25,7)	27 (19,0)
Nasopharyngitis	26 (18,1)	20 (14,1)
Bronchitis	24 (16,7)	13 (9,2)
Grippe	21 (14,6)	11 (7,7)
Rhinitis	14 (9,7)	7 (4,9)
Konjunktivitis	12 (8,3)	1 (0,7)
Sinusitis	11 (7,6)	3 (2,1)
Zahninfektion	11 (7,6)	5 (3,5)
Erkrankungen des Nervensystems	126 (87,5)	117 (82,4)
Periphere sensorische Neuropathie	86 (59,7)	9 (64,1)
Schwindelgefühl	36 (25,0)	36 (25,4)
Kopfschmerz	23 (16,0)	14 (9,9)
Neuralgie	18 (12,5)	18 (12,7)
Parästhesie	17 (11,8)	16 (11,3)
Tremor	16 (11,1)	12 (8,5)
Geschmacksstörung	13 (9,0)	20 (14,1)
Hypoaesthesie	10 (6,9)	8 (5,6)
Synkope	8 (5,6)	13 (9,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	123 (85,4)	97 (68,3)
Neutropenie	81 (56,3)	60 (42,3)
Thrombozytopenie	70 (48,6)	52 (36,6)
Anämie	53 (36,8)	47 (33,1)
Lymphopenie	26 (18,1)	19 (13,4)
Leukopenie	16 (11,1)	17 (12,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	123 (85,4)	116 (81,7)
Diarrhö	91 (63,2)	88 (62,0)
Obstipation	57 (39,6)	66 (46,5)

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c
	N = 144	N = 142
Übelkeit	39 (27,1)	36 (25,4)
Abdominalschmerz	24 (16,7)	16 (11,3)
Erbrechen	21 (14,6)	15 (10,6)
Dyspepsie	18 (12,5)	12 (8,5)
Schmerzen Oberbauch	16 (11,1)	9 (6,3)
Stomatitis	11 (7,6)	8 (5,6)
Zahnschmerzen	11 (7,6)	8 (5,6)
Haemorrhoiden	10 (6,9)	6 (4,2)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	8 (5,6)	10 (7,0)
Bauch aufgetrieben	6 (4,2)	10 (7,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	121 (84,0)	109 (76,8)
Ödem peripher	63 (43,8)	59 (41,5)
Ermüdung	48 (33,3)	55 (38,7)
Asthenie	44 (30,6)	34 (23,9)
Fieber	36 (25,0)	25 (17,6)
Erythem an der Injektionsstelle	20 (13,9)	7 (4,9)
Grippeähnliche Erkrankung	19 (13,2)	17 (12,0)
Periphere Schwellung	14 (9,7)	11 (7,7)
Unwohlsein	6 (4,2)	15 (10,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	110 (76,4)	108 (76,1)
Rückenschmerzen	44 (30,6)	32 (22,5)
Arthralgie	37 (25,7)	30 (21,1)
Muskelspasmen	31 (21,5)	29 (20,4)
Schmerz in einer Extremität	29 (20,1)	21 (14,8)
Muskuläre Schwäche	27 (18,8)	22 (15,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	20 (13,9)	17 (12,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	16 (11,1)	11 (7,7)
Knochenschmerzen	13 (9,0)	8 (5,6)
Osteoarthritis	10 (6,9)	10 (7,0)
Wirbelsäulenschmerz	10 (6,9)	7 (4,9)
Myalgie	10 (6,9)	9 (6,3)

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c
	N = 144	N = 142
Nackenschmerzen	9 (6,3)	11 (7,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	97 (67,4)	81 (57,0)
Hypokaliämie	51 (35,4)	25 (17,6)
Appetit vermindert	38 (26,4)	32 (22,5)
Hypokalzämie	26 (18,1)	16 (11,3)
Hypomagnesiämie	16 (11,1)	12 (8,5)
Hyperglykämie	14 (9,7)	11 (7,7)
Hyponatriämie	13 (9,0)	17 (12,0)
Hypophosphatämie	11 (7,6)	3 (2,1)
Dehydration	3 (2,1)	11 (7,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	92 (63,9)	69 (48,6)
Husten	40 (27,8)	32 (22,5)
Dyspnoe	30 (20,8)	27 (19,0)
Schmerzen im Oropharynx	13 (9,0)	8 (5,6)
Husten mit Auswurf	13 (9,0)	7 (4,9)
Rhinorrhoe	11 (7,6)	6 (4,2)
Lungenembolie	10 (6,9)	4 (2,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	88 (61,1)	85 (59,9)
Ausschlag	42 (29,2)	36 (25,4)
Trockene Haut	15 (10,4)	12 (8,5)
Pruritus	14 (9,7)	15 (10,6)
Erythem	11 (7,6)	10 (7,0)
Ausschlag makulo-papulös	11 (7,6)	13 (9,2)
Psychiatrische Erkrankungen	73 (50,7)	71 (50,0)
Schlaflosigkeit	52 (36,1)	46 (32,4)
Depression	18 (12,5)	11 (7,7)
Angst	12 (8,3)	11 (7,7)
Verwirrtheitszustand	9 (6,3)	11 (7,7)
Augenerkrankungen	70 (48,6)	61 (43,0)
Katarakt	43 (29,9)	32 (22,5)
Sehen verschwommen	14 (9,7)	16 (11,3)
Trockenes Auge	6 (4,2)	14 (9,9)

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c
	N = 144	N = 142
Untersuchungen	64 (44,4)	62 (43,7)
Alaninaminotransferase erhöht	16 (11,1)	18 (12,7)
Kreatinin im Blut erhöht	11 (7,6)	14 (9,9)
Gewicht erniedrigt	11 (7,6)	18 (12,7)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (6,3)	11 (7,7)
Gefäßerkrankungen	63 (43,8)	57 (40,1)
Hypotonie	23 (16,0)	21 (14,8)
Hypertonie	20 (13,9)	12 (8,5)
Tiefe Beinvenenthrombose	14 (9,7)	12 (8,5)
Hämatom	11 (7,6)	1 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	62 (43,1)	52 (36,6)
Dysurie	15 (10,4)	4 (2,8)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	11 (7,6)	18 (12,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	59 (41,0)	50 (35,2)
Kontusion	22 (15,3)	17 (12,0)
Sturz	14 (9,7)	12 (8,5)
Herzerkrankungen	50 (34,7)	39 (27,5)
Vorhofflimmern	16 (11,1)	17 (12,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	32 (22,2)	24 (16,9)
Vertigo	12 (8,3)	10 (7,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28 (19,4)	26 (18,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	21 (14,6)	16 (11,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	20 (13,9)	18 (12,7)
Erkrankungen des Immunsystems	16 (11,1)	6 (4,2)
Hypogammaglobulinämie	14 (9,7)	2 (1,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 c. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 d. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A und MedDRA übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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 9: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c
	N = 144	N = 142
CEPHEUS (Datenschnitt 08.10.2025)		
Gesamtrate SUEs	109 (75,7)	99 (69,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60 (41,7)	47 (33,1)
Pneumonie	23 (16,0)	19 (13,4)
COVID-19	15 (10,4)	6 (4,2)
Herzerkrankungen	21 (14,6)	16 (11,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (13,2)	21 (14,8)
Diarrhö	11 (7,6)	7 (4,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (12,5)	12 (8,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (12,5)	12 (8,5)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (11,1)	16 (11,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (9,7)	16 (11,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (9,7)	10 (7,0)
Lungenembolie	10 (6,9)	3 (2,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (7,6)	11 (7,7)
Gefäßerkrankungen	11 (7,6)	14 (9,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (6,9)	6 (4,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (6,3)	11 (7,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (5,6)	7 (4,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 c. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 d. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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 10: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c
	N = 144	N = 142
CEPHEUS (Datenschnitt 08.10.2025)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	135 (93,8)	126 (88,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	94 (65,3)	77 (54,2)
Neutropenie	65 (45,1)	47 (33,1)
Thrombozytopenie	44 (30,6)	33 (23,2)
Anämie	20 (13,9)	21 (14,8)
Lymphopenie	16 (11,1)	14 (9,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	63 (43,8)	47 (33,1)
Pneumonie	26 (18,1)	19 (13,4)
COVID-19	14 (9,7)	5 (3,5)
Harnwegsinfektion	8 (5,6)	4 (2,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	37 (25,7)	32 (22,5)
Hypokaliämie	22 (15,3)	13 (9,2)
Hyponatriämie	6 (4,2)	8 (5,6)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (25,7)	33 (23,2)
Periphere sensorische Neuropathie	14 (9,7)	12 (8,5)
Synkope	7 (4,9)	9 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (23,6)	26 (18,3)
Ermüdung	13 (9,0)	15 (10,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (22,2)	24 (16,9)
Muskuläre Schwäche	10 (6,9)	8 (5,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (20,8)	30 (21,1)
Diarrhö	20 (13,9)	15 (10,6)
Herzerkrankungen	22 (15,3)	19 (13,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (15,3)	11 (7,7)
Lungenembolie	10 (6,9)	4 (2,8)
Gefäßerkrankungen	21 (14,6)	17 (12,0)
Hypertonie	10 (6,9)	3 (2,1)
Augenerkrankungen	17 (11,8)	14 (9,9)
Katarakt	14 (9,7)	10 (7,0)
Untersuchungen	14 (9,7)	11 (7,7)

Tabelle 10: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c
	N = 144	N = 142
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (9,7)	11 (7,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (9,7)	15 (10,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (9,0)	9 (6,3)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (6,9)	7 (4,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (4,2)	10 (7,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 c. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 d. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A und MedDRA übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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 11: Häufige Abbrüche wegen UEs^a (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 144	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason N = 142
	CEPHEUS (Datenschnitt 08.10.2025)	
Gesamtrate Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente)	67 (46,5)	75 (52,8)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (14,6)	24 (16,9)
Periphere sensorische Neuropathie	12 (8,3)	14 (9,9)
Periphere sensomotorische Neuropathie	2 (1,4)	2 (1,4)
Demenz	2 (1,4)	0 (0,0)
Demenz vom Alzheimerstyp	2 (1,4)	0 (0,0)
Neuralgie	2 (1,4)	3 (2,1)
Tremor	0 (0,0)	2 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (9,0)	9 (6,3)
COVID-19	4 (2,8)	1 (0,7)
Pneumonie	3 (2,1)	2 (1,4)
COVID-19 pneumonia	2 (1,4)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (4,9)	14 (9,9)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (2,1)	1 (0,7)
Asthenie	1 (0,7)	2 (1,4)
Ermüdung	1 (0,7)	4 (2,8)
Ödem peripher	0 (0,0)	4 (2,8)
Periphere Schwellung	0 (0,0)	2 (1,4)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (4,9)	10 (7,0)
Schlaflosigkeit	5 (3,5)	3 (2,1)
Affekterkrankung	0 (0,0)	2 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (4,2)	9 (6,3)
Diarrhö	5 (3,5)	7 (4,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (4,2)	10 (7,0)
Prostatakarzinom	0 (0,0)	3 (2,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (4,2)	6 (4,2)
Ausschlag	3 (2,1)	2 (1,4)
Herzerkrankungen	4 (2,8)	3 (2,1)
Herzstillstand	2 (1,4)	1 (0,7)

Tabelle 11: Häufige Abbrüche wegen UEs^a (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason
	N = 144	N = 142
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (2,1)	8 (5,6)
Muskuläre Schwäche	2 (1,4)	5 (3,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (2,1)	0 (0,0)
Lungenembolie	3 (2,1)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,4)	1 (0,7)
Augenerkrankungen	2 (1,4)	2 (1,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,4)	5 (3,5)
Hypokaliämie	0 (0,0)	2 (1,4)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	4 (2,8)
Orthostasesyndrom	0 (0,0)	2 (1,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 c. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 d. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A und MedDRA übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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 zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

C.1 Ergebnisse

Tabelle 12: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
CEPHEUS (Datenschnitt 08.10.2025)					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^{d, e}	121	4,2 [3,0; 18,7] 72 (59,5 ^f)	125	5,7 [3,5; 38,7] 72 (57,6 ^f)	1,12 [0,80; 1,57]; 0,507
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^{d, e}	121	n. e. 43 (35,5 ^f)	125	n. e. [56,6; n. e.] 52 (41,6 ^f)	0,71 [0,47; 1,07]; 0,100
a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9 c. Effekt, KI und p-Wert gemäß Angaben des pU: Cox-Proportional-Hazards-Modell; jeweils stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter/ASZT-Eignung (≥ 70 Jahre vs. < 70 Jahre ASZT ungeeignet vs. < 70 Jahre Ablehnung einer ASZT). Patientinnen und Patienten < 70 Jahre, die eine ASZT abgelehnt hatten, sind in der hier ausgewerteten für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht enthalten. d. gemäß Modul 4 A sind nur Patientinnen und Patienten mit einem Baselinewert und mindestens einem weiteren Wert im Studienverlauf in den Auswertungen enthalten e. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. eigene Berechnung ASZT: autologe Stammzellentransplantation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

C.2 Kaplan-Meier-Kurven

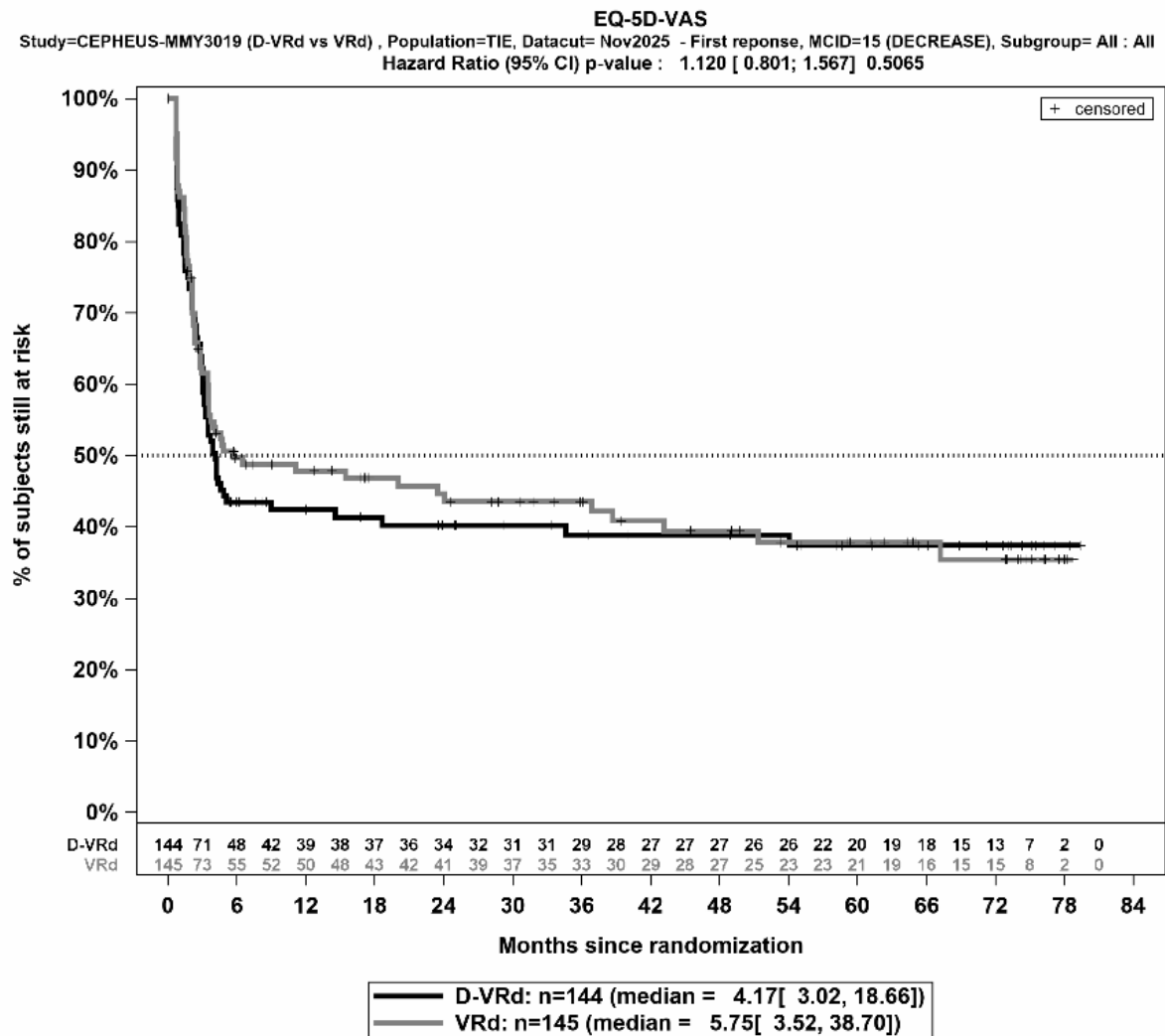


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025

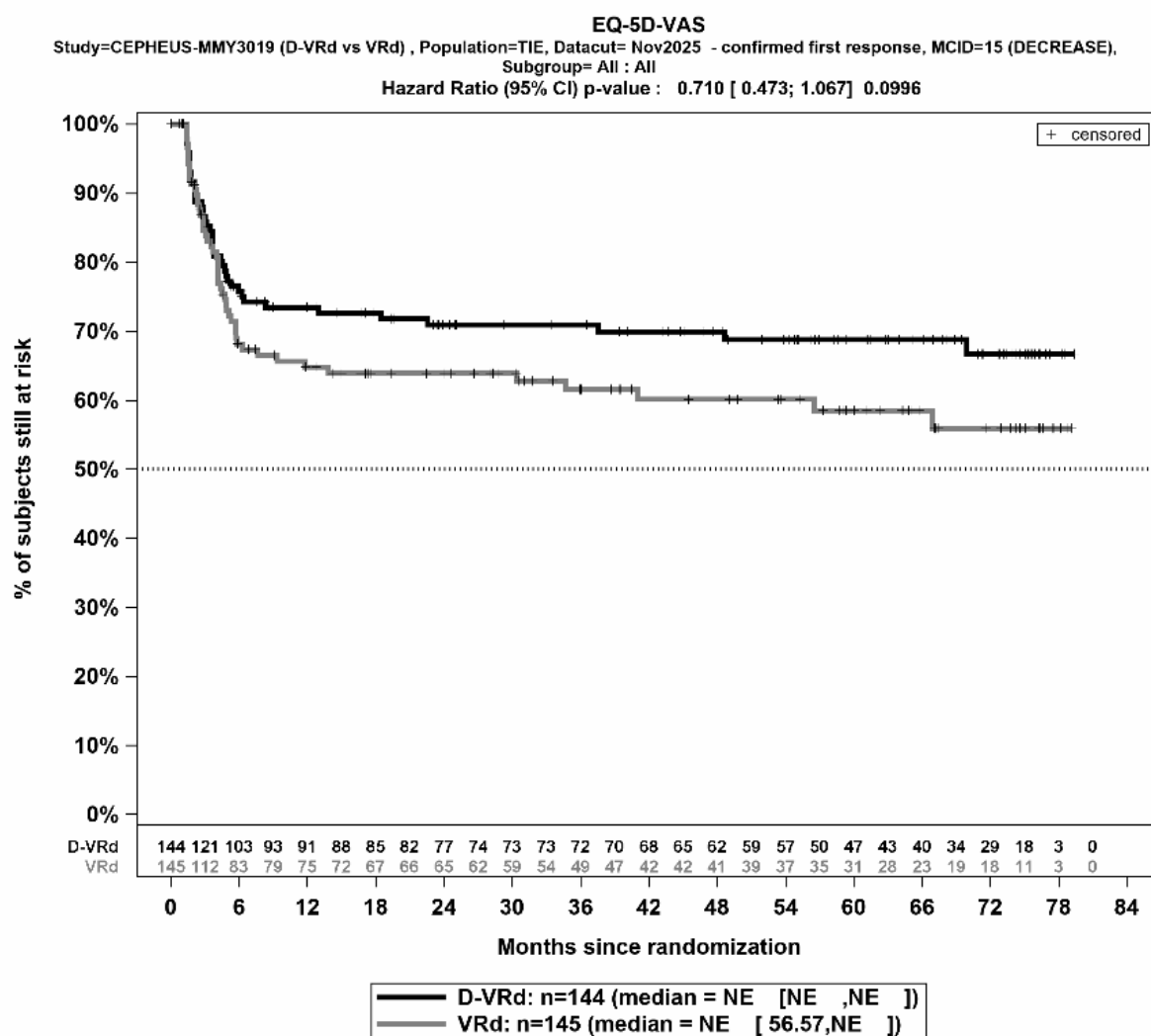


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung), Studie CEPHEUS (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 08.10.2025