



IQWiG-Berichte – Nr. 949

**Daratumumab
(neu diagnostiziertes multiples
Myelom, Stammzell-
transplantation geeignet) –
Addendum zum Auftrag A20-15**

Addendum

Auftrag: A20-50
Version: 1.0
Stand: 16.07.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet) –
Addendum zum Auftrag A20-15

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.06.2020

Interne Auftragsnummer

A20-50

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Susanne Haag
- Sascha Abbas
- Ulrich Grouven
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Cornelia Rüdig

Schlagwörter: Daratumumab, multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02541383

Keywords: Daratumumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02541383

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studie CASSIOPEIA	2
2.2 Ergebnisse	9
2.3 Zusammenfassung.....	15
3 Literatur	17
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CASSIOPEIA.....	19
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie CASSIOPEIA	27
Anhang C – Ergänzende Darstellung von Responderanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D)	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason.....	6
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason.....	7
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason.....	9
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason	11
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason.....	13
Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason.....	14
Tabelle 7: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	16
Tabelle 8: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018	28
Tabelle 9: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018	33
Tabelle 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018	34
Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018	36
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität - Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason	40

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: CASSIOPEIA, schematische Darstellung des Studiendesigns	3
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Datenschnitt 1 (19.06.2018)	19
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Datenschnitt 2 (01.05.2019)	19
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	20
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	20
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	21
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	21
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	22
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	22
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	23
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	23
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	24
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	24
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	25
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	25
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	26
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D-VTd	Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging-System
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VTd	Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.06.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-15 (Daratumumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Die Fragestellung der Nutzenbewertung besteht darin, den Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet ist, zu bestimmen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat dafür in seinem Dossier [2] die Studie CASSIOPEIA vorgelegt. Die Dossierbewertung kam zu dem Ergebnis, dass die Studie CASSIOPEIA für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht geeignet ist [1]. Dies ist darin begründet, dass in der Studie CASSIOPEIA die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (bestehend aus Induktionstherapie, autologer Stammzelltransplantation [ASZT] und Erhaltungstherapie) nicht umgesetzt ist.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Dossier vorgelegten Daten des Teils 1 der Studie CASSIOPEIA (1. und 2. Datenschnitt) unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren [3] beauftragt.

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

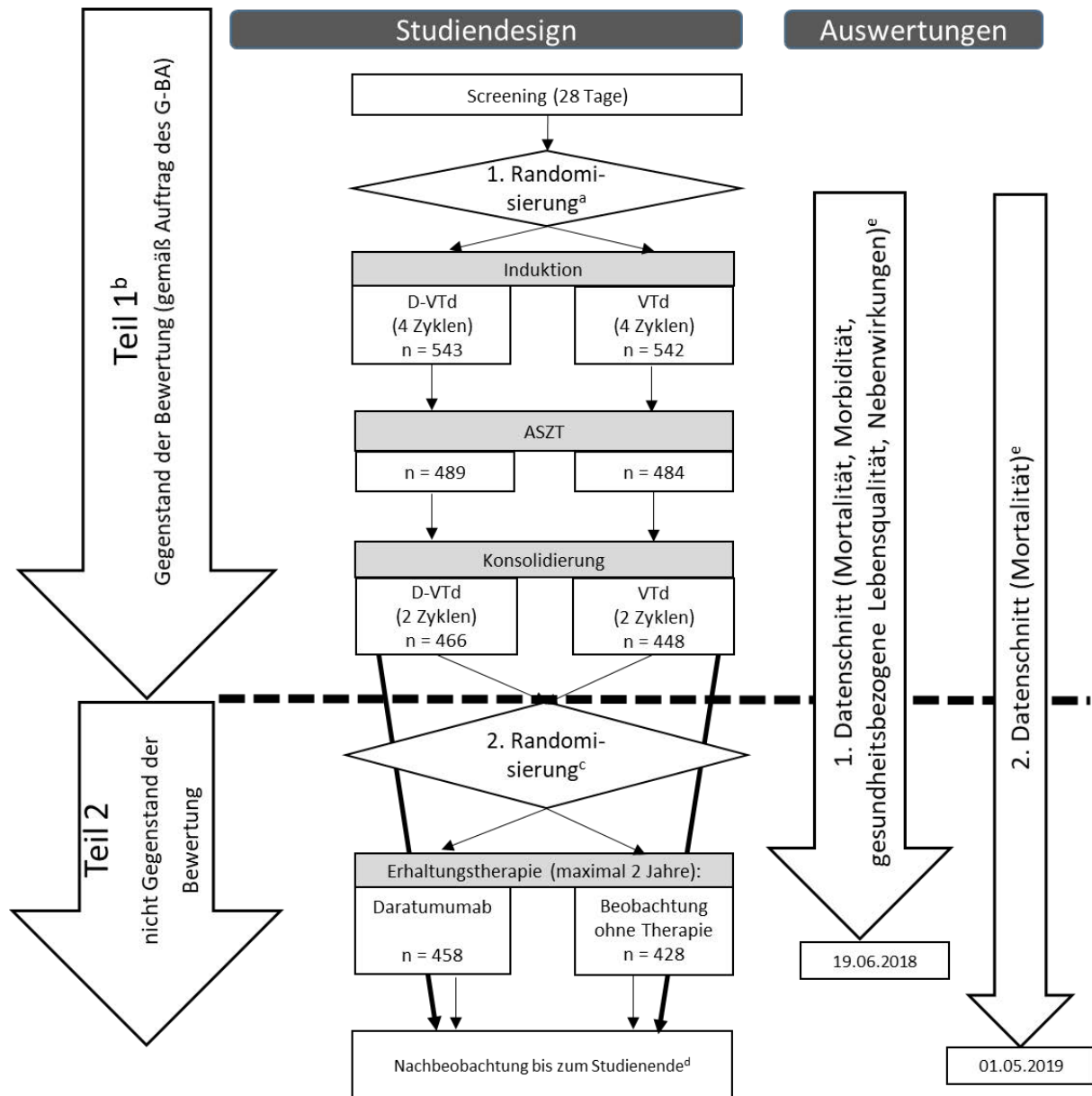
2.1 Studie CASSIOPEIA

Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist die Studie CASSIOPEIA (Teil 1) [4-8]. Eine ausführliche Charakterisierung der Studie CASSIOPEIA, einschließlich Angaben zum Studiendesign und den eingesetzten Interventionen, ist der Nutzenbewertung A20-15 zu entnehmen [1].

Die Studie CASSIOPEIA ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von D-VTd mit einer Kombination aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine Hochdosistherapie mit ASZT geeignet war und die nicht älter als 65 Jahre waren.

Insgesamt wurden 1085 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt: 543 Patientinnen und Patienten in den D-VTd-Arm und 542 Patientinnen und Patienten in den VTd-Arm.

Das Studiendesign der Studie CASSIOPEIA ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.



- Die erste Patientin bzw. der erste Patient wurde am 22.09.2015 in die Studie randomisiert.
- Die mediane Behandlungsdauer beträgt 8,9 Monate im D-VTd-Arm und 8,7 Monate im VTd-Arm.
- Patientinnen und Patienten, die ca. 100 Tage nach Stammzelltransplantation mindestens ein partielles Ansprechen zeigten, wurden nach Beenden der Konsolidierungstherapie im Verhältnis 1:1 randomisiert.
- nach ca. 350 Todesfällen oder ca. 5 Jahre nach der 2. Randomisierung (je nachdem, was zuerst eintritt)
- Zur Dauer der Nachbeobachtung für die einzelnen Endpunkte siehe Tabelle 1.

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; D-VTd: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason; n = eingeschlossene Patientinnen und Patienten; VTd: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason

Abbildung 1: CASSIOPEIA, schematische Darstellung des Studiendesigns

Wie in der Dossierbewertung von Daratumumab dargestellt, umfasst die Studie CASSIOPEIA 2 Teile (siehe Abbildung 1).

- Teil 1: Induktionstherapie, Hochdosistherapie mit anschließender ASZT, Konsolidierungstherapie

Sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm erfolgte zunächst eine Induktionstherapie über 4 Zyklen (à 28 Tage) mit D-VTd bzw. VTd. Sofern keine Krankheitsprogression beobachtet wurde, schloss sich daran eine Stammzellmobilisierung an. Patientinnen und Patienten, bei denen keine Stammzellmobilisierung möglich war oder die eine Krankheitsprogression hatten, mussten die Behandlung beenden und wurden weiter beobachtet. Nach Entnahme der Stammzellen erhielten die Patientinnen und Patienten eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan. Danach wurden die Stammzellen reinfundiert. 30 bis 60 Tage nach Stammzelltransplantation folgte bei Patientinnen und Patienten, die nach Ansicht der Ärztin bzw. des Arztes eine systemische Folgetherapie tolerieren konnten, eine Konsolidierungstherapie über 2 weitere Zyklen des jeweils zugeteilten Therapieregimes.

- Teil 2: Erhaltungstherapie

Für die Erhaltungstherapie in Teil 2 der Studie CASSIOPEIA wurden die Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt 100 Tage nach Stammzelltransplantation mindestens ein partielles Ansprechen zeigten, nach Beenden der Konsolidierungstherapie im Verhältnis 1:1 randomisiert und für maximal 2 Jahre entweder einer Behandlung mit einer Daratumumab-Monotherapie zugeteilt oder ohne weitere Behandlung beobachtet (siehe Abbildung 1). Dieser Teil der Studie ist noch laufend.

Datenschnitte

Für die Bewertung der Studie CASSIOPEIA legt der pU 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (19.06.2018): finaler Datenschnitt des Teils 1 der Studie CASSIOPEIA
- 2. Datenschnitt (01.05.2019): von der European Medicines Agency (EMA) nachgeforderter Datenschnitt mit Auswertungen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Krankheitsprogression.

Der pU legt für den 1. Datenschnitt Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Im vorliegenden Addendum werden die Ergebnisse zu diesem Datenschnitt dargestellt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben, der auch nach der 2. Randomisierung in Teil 2 der Studie noch gemäß der 1. Randomisierung ausgewertet wurde, werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts zusätzlich dargestellt.

Studie CASSIOPEIA ist nicht geeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten

Wie bereits in der Dossierbewertung A20-15 dargelegt, ist die Studie CASSIOPEIA nicht geeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten [1]. In dem vom pU

vorgelegten Teil 1 der Studie CASSIOPEIA ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Behandlung bestehend aus Induktion, ASZT **und** Erhaltung [9]) nicht vollständig umgesetzt, da nur die Behandlung bis zum Beginn der Erhaltungstherapie untersucht wurde. Die Erhaltungstherapie (Daratumumab-Monotherapie vs. Beobachtung ohne Therapie) ist Gegenstand des Teils 2 der Studie und entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, der Lenalidomid als Erhaltungstherapie festgelegt hat. Die Erstlinientherapie im Anwendungsgebiet besteht aus der kompletten Therapielinie inklusive der Erhaltungstherapie [10-13], sodass die separate Bewertung von Teil 1 der Studie CASSIOPEIA ohne Erhaltungstherapie nicht die vollständige Erstlinientherapie umfasst.

Vom pU vorgelegte Auswertungen zum Gesamtüberleben sind nicht geeignet, um Aussagen für Teil 1 der Studie zu treffen

Unabhängig von der Frage der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie CASSIOPEIA, sind die vom pU vorgelegten Auswertungen beider Datenschnitte zum Endpunkt Gesamtüberleben auch nicht geeignet, um Aussagen ausschließlich für Teil 1 der Studie (ohne Erhaltungstherapie) zu treffen. Dies wird nachfolgend erläutert.

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird über die 2. Randomisierung hinaus für alle Patientinnen und Patienten bis zum Studienende nachbeobachtet. Die Auswertung erfolgte gemäß der ursprünglichen Randomisierung. Gemäß Studienbericht wurde der 1. Datenschnitt erst durchgeführt, nachdem alle Patientinnen und Patienten eine Bewertung des Ansprechens 100 Tage nach ASZT durchlaufen hatten oder die Behandlung zu diesem Zeitpunkt bereits abgebrochen hatten. Somit ist davon auszugehen, dass bereits zum 1. Datenschnitt alle Patientinnen und Patienten, die für eine neue Randomisierung in Teil 2 der Studie infrage kamen, mit einer nicht adäquaten Erhaltungstherapie begonnen haben.

Die 1. Patientin oder der 1. Patient wurde am 22.09.2015, die letzte Patientin oder der letzte Patient am 01.08.2017 in die Studie randomisiert. Im Median wurden die Patientinnen und Patienten in Teil 1 der Studie CASSIOPEIA ca. 9 Monate behandelt bevor sie wenig später in Teil 2 der Studie neu randomisiert wurden. Basierend auf diesen Daten ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten sukzessive ab ca. Mitte 2016 bereits in den 2. Teil der Studie CASSIOPEIA randomisiert wurden, sodass sich die ersten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (19.06.2018) bereits ca. 2 Jahre und zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (01.05.2019) bereits ca. 3 Jahre in Teil 2 der Studie befanden. Die mediane Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben lag zum 1. Datenschnitt bei knapp 19 Monaten und zum 2. Datenschnitt bei rund 29 Monaten. Daher besteht für die Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für beide Datenschnitte das Problem, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits über einen längeren Zeitraum mit einer nicht adäquaten Erhaltungstherapie behandelt wurden. Somit bleibt auf Basis der vorgelegten Auswertungen des pU zum Gesamtüberleben unklar, wie sich die Überlebenszeiten der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unter einer adäquaten Erhaltungstherapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in der Studie CASSIOPEIA entwickelt hätten. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu sehen, dass sich die Überlebenszeitkurven erst

nach ca. 1 Jahr trennen (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3), also erst nachdem die Patientinnen und Patienten in Teil 2 der Studie CASSIOPEIA neu randomisiert wurden.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CASSIOPEIA (Teil 1)	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Studienende ^a , Tod oder Widerruf der Einverständniserklärung (je nachdem, was früher eintritt)
Morbidität	
Symptomatik / Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen / EQ-5D VAS)	bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Teil 1 der Studie) oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie (je nachdem, was früher eintritt) oder bis zum Tag der 2. Randomisierung
a. Der Endpunkt Gesamtüberleben wird auch nach der Re-Randomisierung in Teil 2 der Studie gemäß der Randomisierung in Teil 1 der Studie ausgewertet.	
ASZT: autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, VAS: visuelle Analogskala	

Das Gesamtüberleben in der Studie CASSIOPEIA wird bis zum Studienende oder bis zum Tod erhoben. Die Beobachtungszeit erstreckt sich somit nicht nur auf Teil 1 der Studie CASSIOPEIA, sondern reicht auch in Teil 2 der Studie hinein (siehe vorheriger Abschnitt).

Die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen werden nur bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT bzw. maximal bis zur 2. Randomisierung beobachtet und ermöglichen damit die Beurteilung der Ergebnisse von Teil 1 der Studie CASSIOPEIA (bestehend aus Induktion, ASZT, Konsolidierung, jedoch ohne anschließende Erhaltungstherapie).

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie CASSIOPEIA.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N^a = 543	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N^a = 542
CASSIOPEIA		
Alter [Jahre], MW (SD)	57 (7)	57 (7)
< 50 Jahre, n (%)	83 (15)	90 (17)
≥ 50 bis 65 Jahre, n (%)	460 (85)	452 (83)
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	41 / 59
Abstammung, n (%)	k. A.	k. A.
geografische Region, n (%)		
Europa	543 (100)	542 (100)
ECOG-PS, n (%)		
0	265 (49)	257 (47)
1	225 (41)	230 (42)
2	53 (10)	55 (10)
ISS ^b , n (%)		
I	204 (38)	228 (42)
II	255 (47)	233 (43)
III	84 (16)	81 (15)
zytogenetisches Risiko ^c , n (%)		
Hochrisiko	82 (15)	86 (16)
Standardrisiko	460 (85)	454 (84)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	1,3 (3,0)	1,4 (2,2)
Zahl der lytischen Knochenläsionen, n (%)		
keine	81 (15)	86 (16)
1 bis 3	176 (33)	153 (28)
4 bis 6	98 (18)	110 (20)
> 7	185 (34)	191 (35)
Therapieabbruch ^d , n (%)	75 (14)	101 (19)
Studienabbruch ^d , n (%)	23 (4)	43 (8)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. ISS basiert auf den Werten des Serum-β2-Mikroglobulins und des Albumins [14].</p> <p>c. Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung; bezogen auf folgende Hochrisikomarker: Deletion del(17p) und t(4;14).</p> <p>d. Die Angaben beziehen sich auf Teil 1 der Studie CASSIOPEIA (bestehend aus Induktionstherapie, ASZT und Konsolidierungstherapie), der Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist.</p>		

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N^a = 543	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N^a = 542
ASZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: Internationales Staging-System; 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 beiden Behandlungsarmen der Studie CASSIOPEIA sind vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 57 Jahre alt. Der Anteil der Frauen lag in beiden Studienarmen bei ca. 42 %. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kamen aus Europa und der überwiegende Anteil (ca. 90 %) hatte einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 oder 1. Ca. 40 % der Patientinnen und Patienten hatte Tumore mit Internationales-Staging-System(ISS)-Stadium I, ca. 45 % mit ISS-Stadium II und ca. 15 % mit ISS-Stadium III.

Tabelle 3 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie Datenschnitt	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason
CASSIOPEIA		
Behandlungsdauer (Induktion, ASZT, Konsolidierung) [Monate]	N = 536	N = 538
Median [Min; Max]	8,9 [7,0; 12,0]	8,7 [6,4; 11,5]
Mittelwert (SD)	8,9 (0,7)	8,8 (0,7)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 543	N = 542
Gesamtüberleben		
1. Datenschnitt: 19.06.2018		
Median [Min; Max]	18,8 [k. A.]	18,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
2. Datenschnitt: 01.05.2019		
Median [Min; Max]	29,3 [k. A.]	29,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D / EORTC QLQ-C30)		
1. Datenschnitt		
Median [Min; Max]	8,8 [k. A.]	8,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
1. Datenschnitt		
Median [Min; Max]	9,9 [k. A.]	9,7 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der Studie CASSIOPEIA bestehen zwischen den Behandlungsarmen keine relevanten Unterschiede in der medianen und mittleren Behandlungsdauer (Teil 1) sowie der medianen Beobachtungsdauer auf Endpunktebene.

2.2 Ergebnisse

Gemäß Auftrag des G-BA werden die Ergebnisse der Studie CASSIOPEIA dargestellt. In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität

- Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von D-VTd vs. VTd in der Studie CASSIOPEIA zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der betrachteten Endpunkten sind in Anhang A dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs der Studie CASSIOPEIA befinden sich in Anhang B.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
CASSIOPEIA					
Mortalität (1. und 2. Datenschnitt)					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt (19.06.2018)	543	n. e. 14 (2,6)	542	n. e. 32 (5,9)	0,43 [0,23; 0,80]; 0,007 ^a
2. Datenschnitt (01.05.2019)	543	n. e. 26 (4,8)	542	n. e. 48 (8,9)	0,52 [0,33; 0,85]; 0,007 ^a
Morbidität (1. Datenschnitt)					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^b					
Fatigue	543	9,23 [8,81; 9,56] 220 (40,5)	542	8,87 [8,08; 9,59] 228 (42,1)	0,86 [0,71; 1,04]; 0,127 ^c
Übelkeit und Erbrechen	543	n. e. 80 (14,7)	542	19,35 [10,71; n. b.] 81 (14,9)	0,96 [0,70; 1,31]; 0,782 ^c
Schmerzen	543	12,03 [12,03; n. b.] 114 (21,0)	542	n. e. [9,69; n. b.] 138 (25,5)	0,74 [0,57; 0,95]; 0,018 ^c
Dyspnoe	543	10,35 [9,40; 12,03] 181 (33,3)	542	9,69 [9,07; 10,15] 194 (35,8)	0,85 [0,69; 1,05]; 0,126 ^c
Schlaflosigkeit	543	13,18 [10,35; 13,18] 120 (22,1)	542	10,81 [10,09; n. b.] 132 (24,4)	0,86 [0,67; 1,11]; 0,250 ^c
Appetitverlust	543	n. e. 69 (12,7)	542	n. e. [19,35; n. b.] 59 (10,9)	1,16 [0,82; 1,66]; 0,408 ^c
Obstipation	543	9,53 [9,04; 10,28] 207 (38,1)	542	9,23 [8,64; 9,59] 216 (39,9)	0,88 [0,73; 1,08]; 0,216 ^c
Diarrhö	543	10,71 [10,45; n. b.] 82 (15,1)	542	n. e. 66 (12,2)	1,17 [0,84; 1,63]; 0,345 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt)					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^b					
globaler Gesundheits- status	543	13,18 [11,07; 13,18] 120 (22,1)	542	n. e. [10,05; n. b.] 139 (25,6)	0,77 [0,60; 0,99]; 0,043 ^c

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
körperliche Funktion	543	13,18 [10,35; 13,18] 143 (26,3)	542	10,42 [10,05; 25,56] 142 (26,2)	0,96 [0,75; 1,21]; 0,707 ^c
Rollenfunktion	543	13,18 [10,15; 13,18] 152 (28,0)	542	10,28 [9,59; n. b.] 164 (30,3)	0,84 [0,67; 1,05]; 0,116 ^c
emotionale Funktion	543	10,94 [10,65; 13,18] 92 (16,9)	542	n. e. 97 (17,9)	0,87 [0,65; 1,16]; 0,348 ^c
kognitive Funktion	543	9,30 [9,04; 9,66] 210 (38,7)	542	9,13 [8,87; 9,66] 220 (40,6)	0,93 [0,76; 1,12]; 0,436 ^c
soziale Funktion	543	10,12 [9,40; 13,18] 183 (33,7)	542	9,43 [9,00; 9,76] 200 (36,9)	0,84 [0,69; 1,03]; 0,100 ^c

a. HR [95 %-KI] aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test

b. Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert. Der Fragebogen wurde lediglich zu 3 Zeitpunkten erhoben: zu Studienbeginn, nach Ende der Induktionstherapie (an Tag 28 in Zyklus 4) und an Tag 100 nach ASZT.

c. HR [95 %-KI], p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVAN) und zytogenetisches Risiko (Standardrisiko vs. Hochrisiko)

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HOVAN: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; HR: Hazard Ratio; IFM: Intergroupe Français du Myélome; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason			Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason			Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW ^c [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW ^c [95 %-KI]	
CASSIOPEIA							
Morbidity (1. Datenschnitt)							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^d	383	61,50 (23,13)	8,6 [6,5; 10,8]	358	61,04 (23,96)	7,7 [5,5; 9,9]	0,9 [-1,4; 3,2]; 0,441
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zu Studienende</p> <p>b. bezogen auf Teil 1 der Studie (Nachbeobachtung bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT, siehe Tabelle 1)</p> <p>c. MMRM-Auswertung mit Baselinewert, Visite, Behandlung, Interaktion Visite x Behandlung und Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVAN) und zytogenetisches Risiko (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Der Fragebogen wurde lediglich zu 3 Zeitpunkten erhoben: zu Studienbeginn, nach Ende der Induktionstherapie (an Tag 28 in Zyklus 4) und an Tag 100 nach ASZT.</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HOVAN: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CASSIOPEIA					
Nebenwirkungen (1. Datenschnitt)					
UEs (ergänzend dargestellt)	536	535 (99,8)	538	536 (99,6)	–
SUEs	536	251 (46,8)	538	255 (47,4)	0,99 [0,87; 1,13]; 0,892
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	536	432 (80,6)	538	409 (76,0)	1,06 [1,00; 1,13]; 0,069
Abbruch wegen UEs ^b	536	124 (23,1)	538	104 (19,3)	1,20 [0,95; 1,51]; 0,135 ^c
<p>a: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und zytogenetisches Risiko (Standardrisiko vs. Hochrisiko)</p> <p>b. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [15])</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HOVAN: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; IFM: Intergroupe Français du Myélome; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben (1. und 2. Datenschnitt)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl im 1. als auch im 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von D-VTd im Vergleich mit VTd.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen, Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der jeweiligen Skala)

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich in 7 der insgesamt 8 Skalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Skala

Schmerzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von D-VTd im Vergleich mit VTd.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der jeweiligen Skala)

Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich in 5 der insgesamt 6 Skalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Skala globaler Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von D-VTd im Vergleich mit VTd.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

2.3 Zusammenfassung

Die Aussage zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason aus der Dossierbewertung A20-15 ändert sich durch das vorliegende Addendum nicht. Die Studie CASSIOPEIA ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von D-VTd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT geeignet ist, zu treffen.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-15 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes^c, gefolgt von ▪ einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von ▪ einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CASSIOPEIA wurden nur Patientinnen und Patienten bis maximal 65 Jahre eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten über 65 Jahre übertragen werden können.</p> <p>c. Bezüglich der Induktionstherapie besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason. Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-15 [online]. 13.05.2020 [Zugriff: 02.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 914). URL: https://www.iqwig.de/download/A20-15_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.02.2020 [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/#dossier>.
3. Janssen-Cilag. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 914: Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-14. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Janssen Cilag. Study of daratumumab (JNJ-54767414 [HuMax CD38]) in combination with bortezomib (VELCADE), thalidomide, and dexamethasone (VTd) in the first line treatment of transplant eligible subjects with newly diagnosed multiple myeloma: Cassiopeia; study 54767414MMY3006; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2020.
5. Janssen Research & Development. Study of daratumumab (JNJ-54767414 [HuMax CD38]) in combination with bortezomib (VELCADE), thalidomide, and dexamethasone (VTd) in the first line treatment of transplant eligible subjects with newly diagnosed multiple myeloma: Cassiopeia; study 54767414MMY3006; clinical study report; part 1 [unveröffentlicht]. 2019.
6. Intergroupe Francophone du Myelome. Study of daratumumab in combination with bortezomib (Velcade), thalidomide, and dexamethasone (VTD) in the first line treatment of transplant eligible subjects with newly diagnosed multiple myeloma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15.
7. Intergroupe Francophone du Myelome. A study to evaluate daratumumab in transplant eligible participants with previously untreated multiple myeloma (cassiopeia): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.10.2019 [Zugriff: 11.03.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541383>.
8. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394(10192): 29-38.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason): zweckmäßige Vergleichstherapie [online]. [Zugriff: 03.07.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
10. Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kortüm M et al. Multiples Myelom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 05.2018 [Zugriff: 22.04.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@pdf-latest?filename=multiples-myelom.pdf>.
11. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019; 37(14): 1228-1263.
12. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv52-iv61.
13. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117(18): 4691-4695.
14. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3412-3420.
15. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CASSIOPEIA

Mortalität

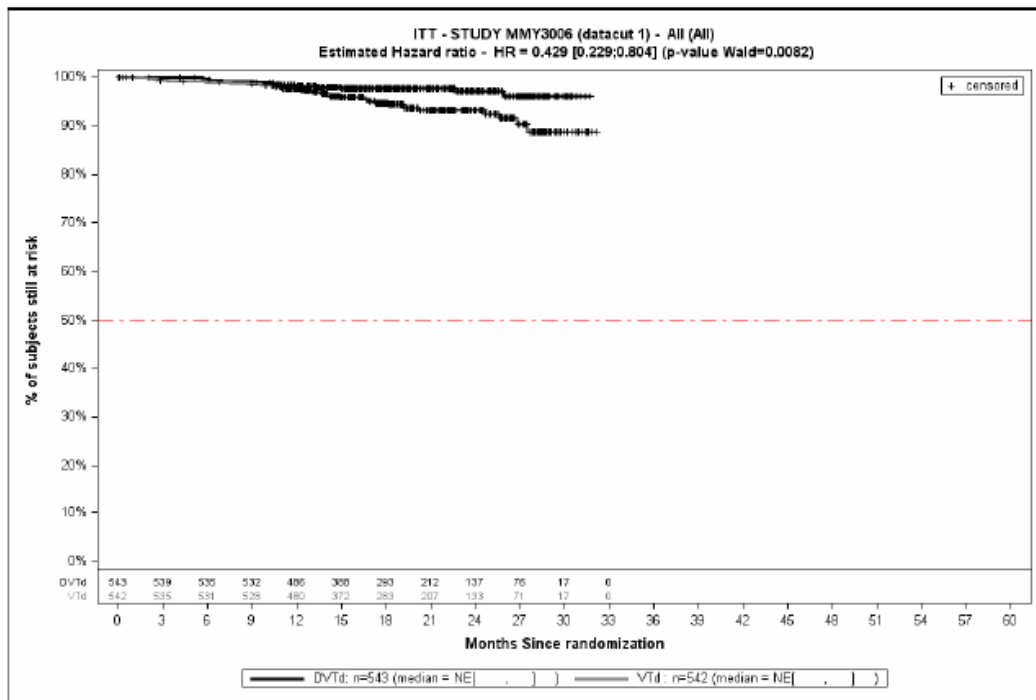


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Datenschnitt 1 (19.06.2018)

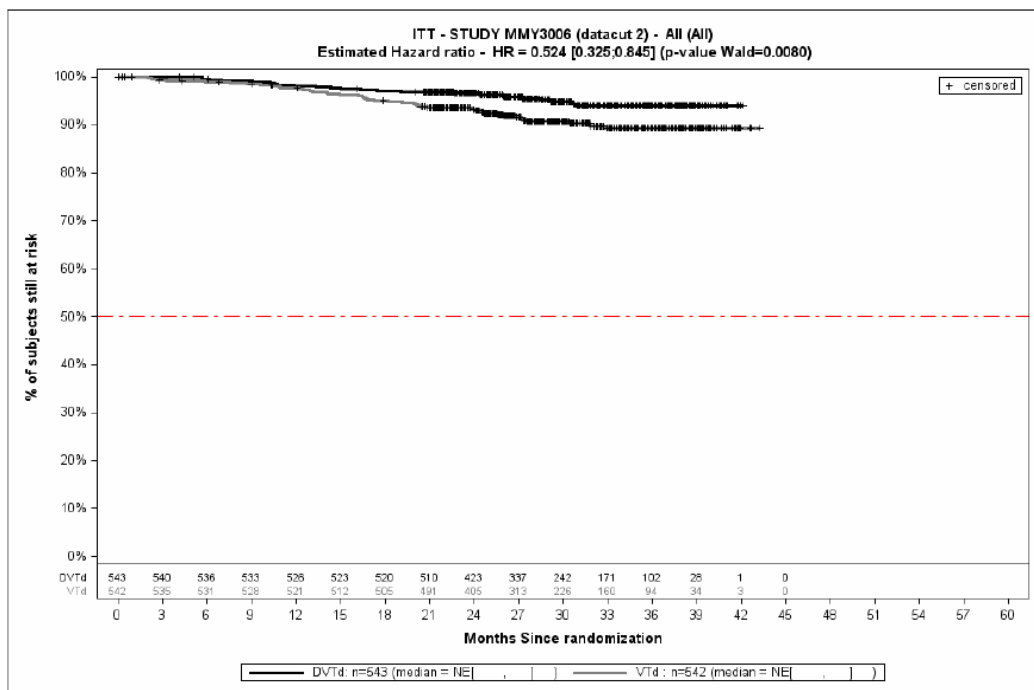


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Datenschnitt 2 (01.05.2019)

Morbidität, Datenschnitt 1; 19.06.2018

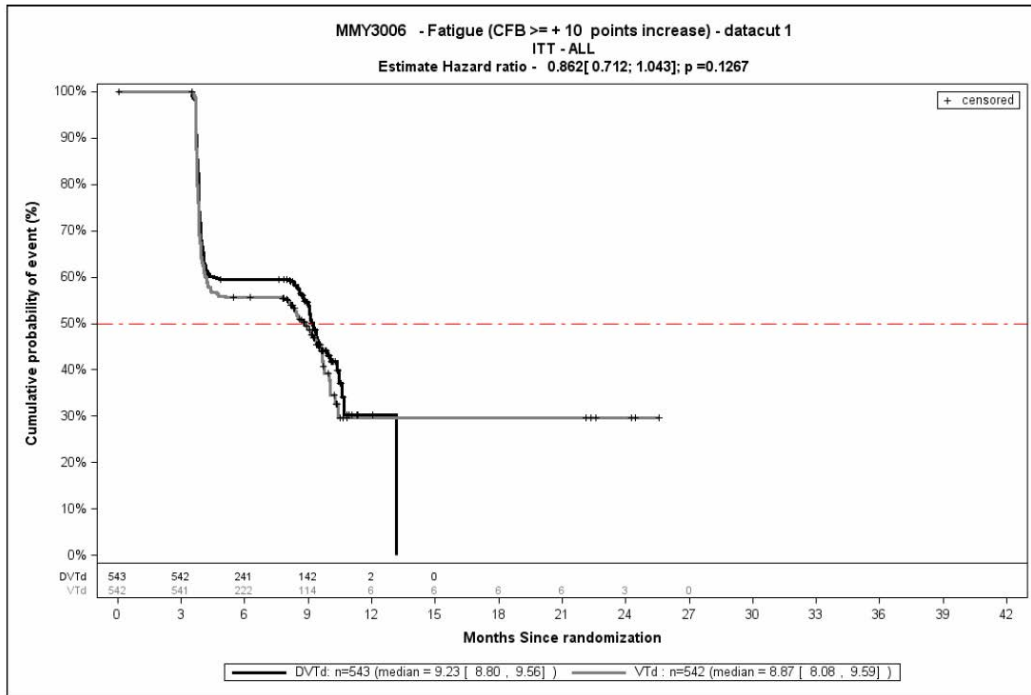


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

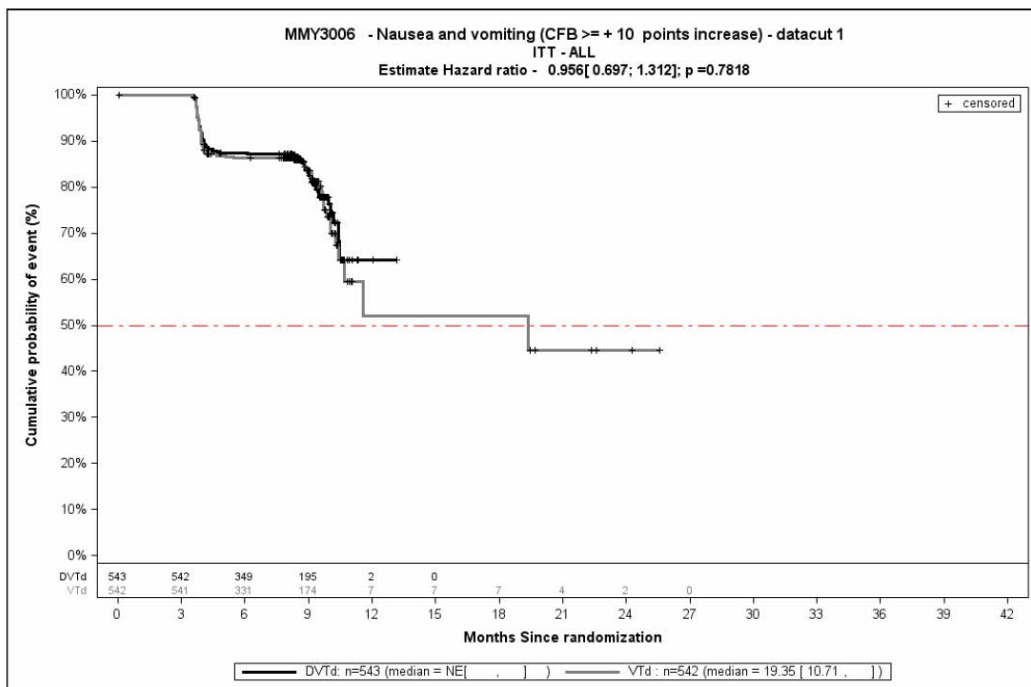


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

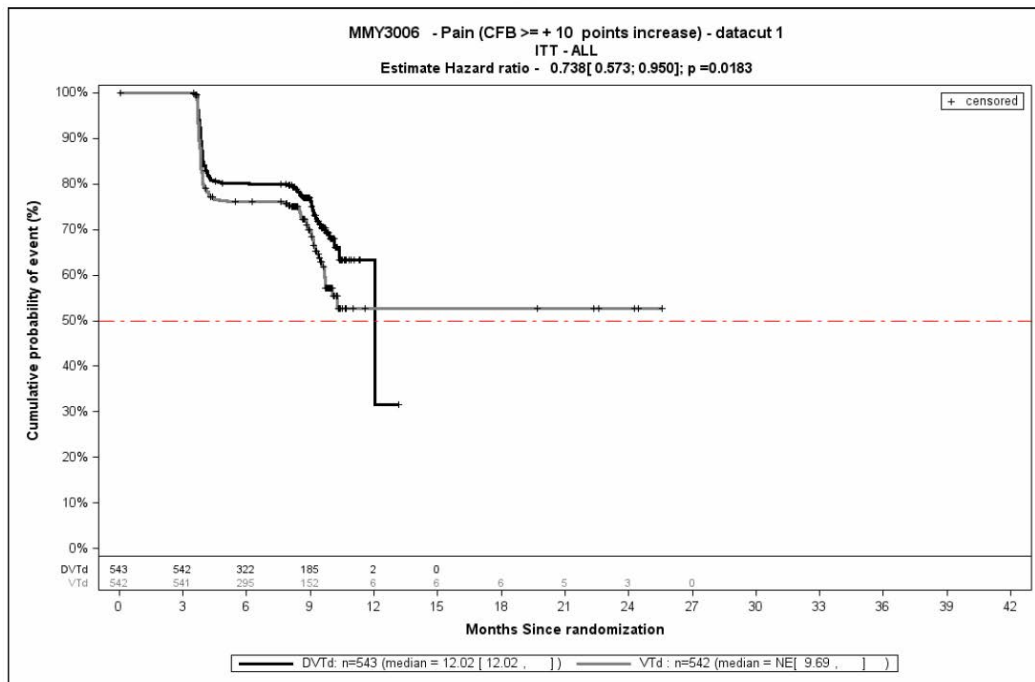


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

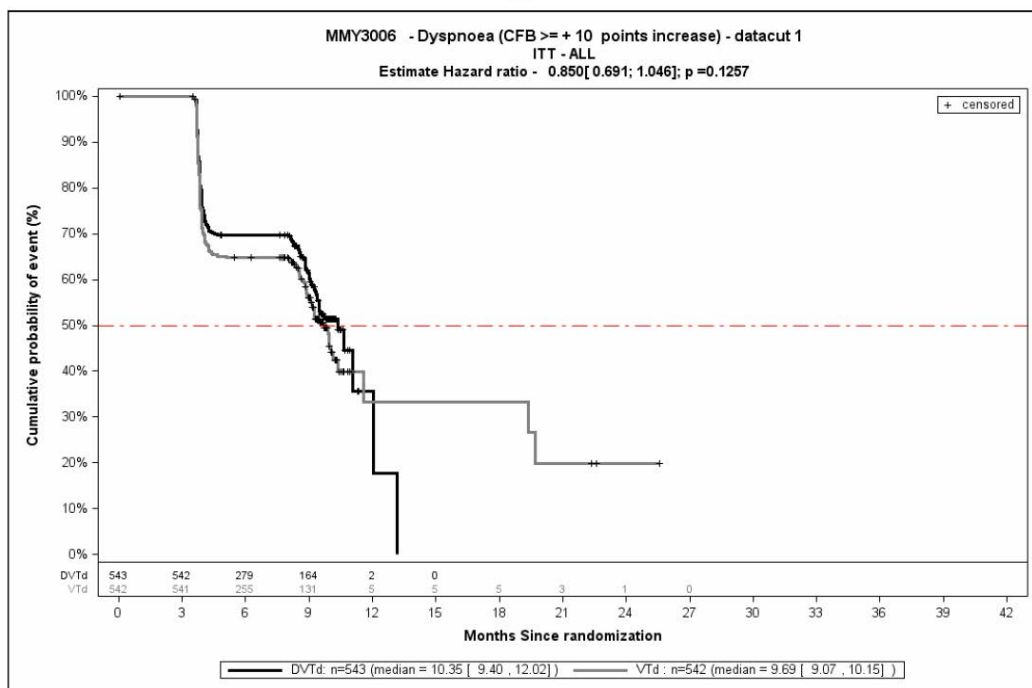


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

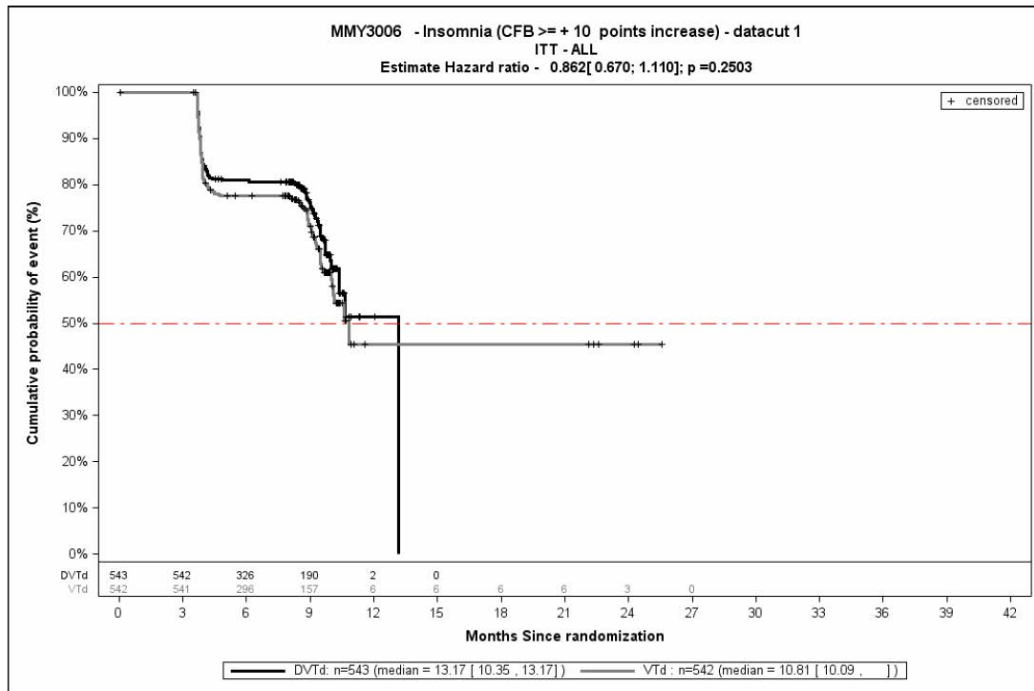


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

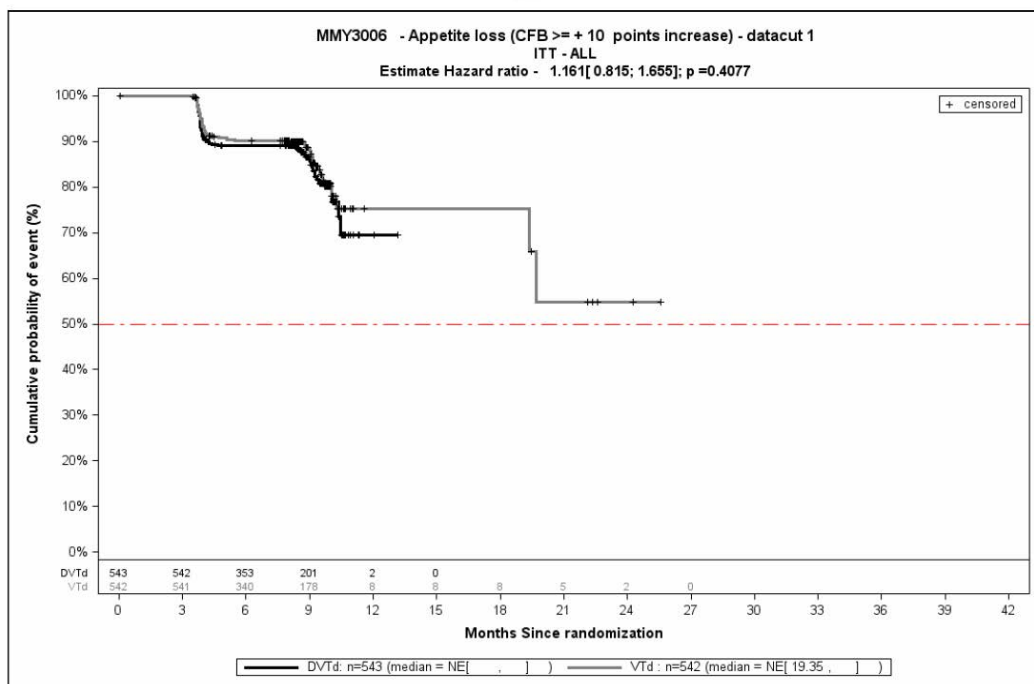


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

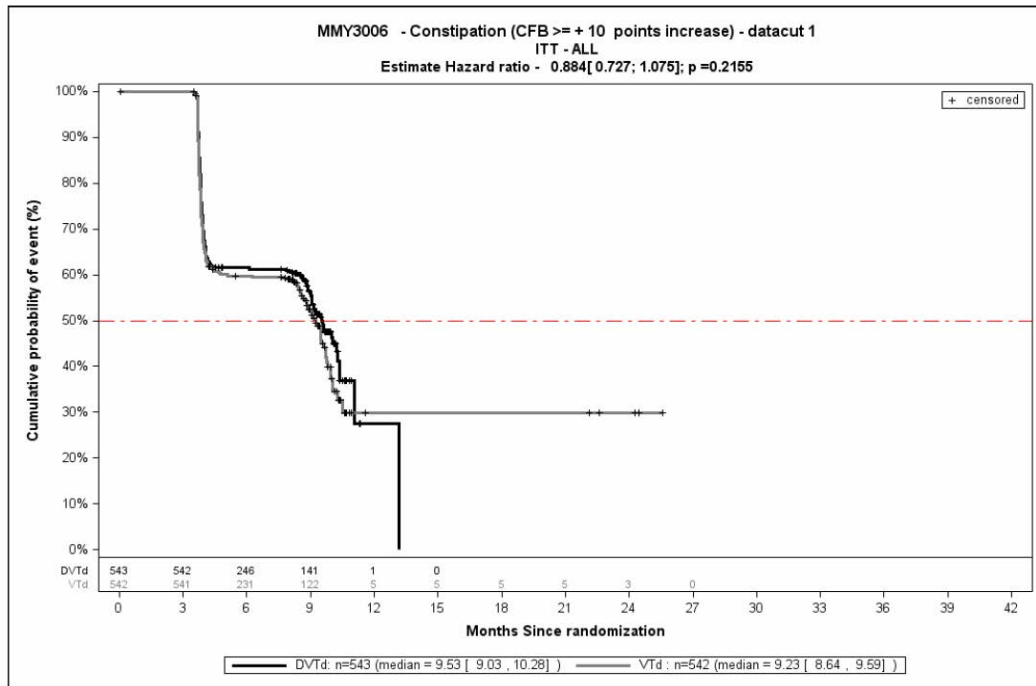


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

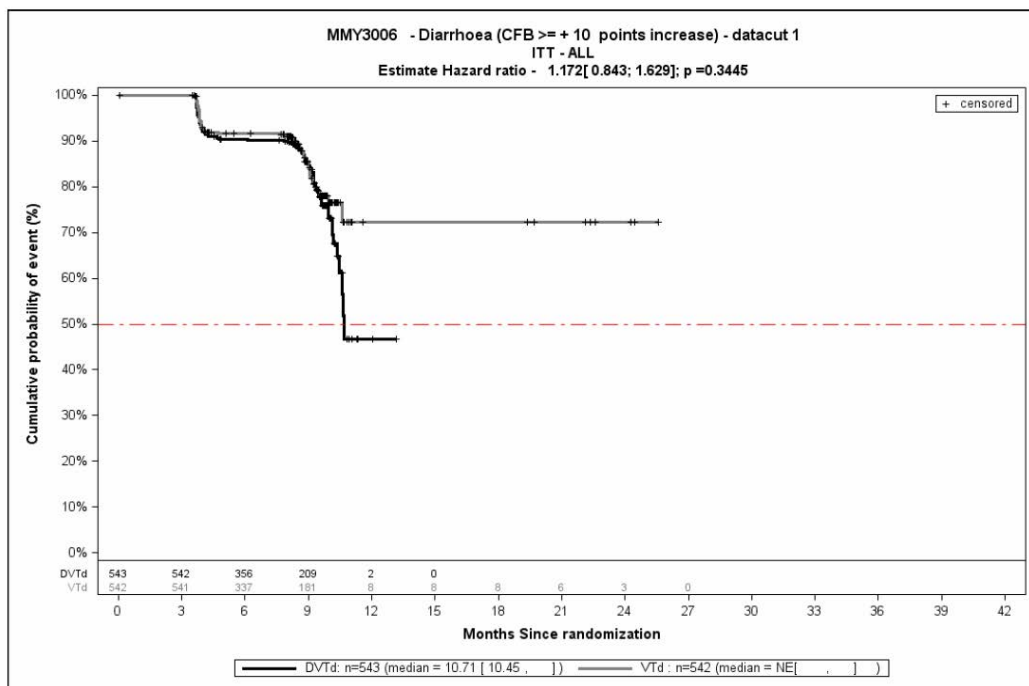


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 1; 19.06.2018)

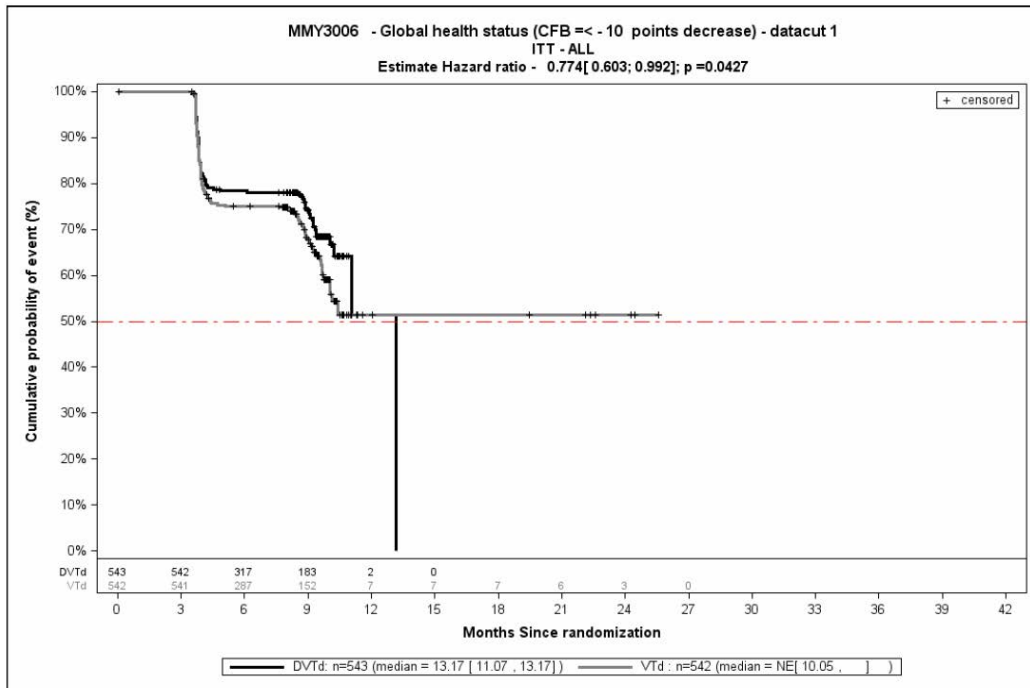


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

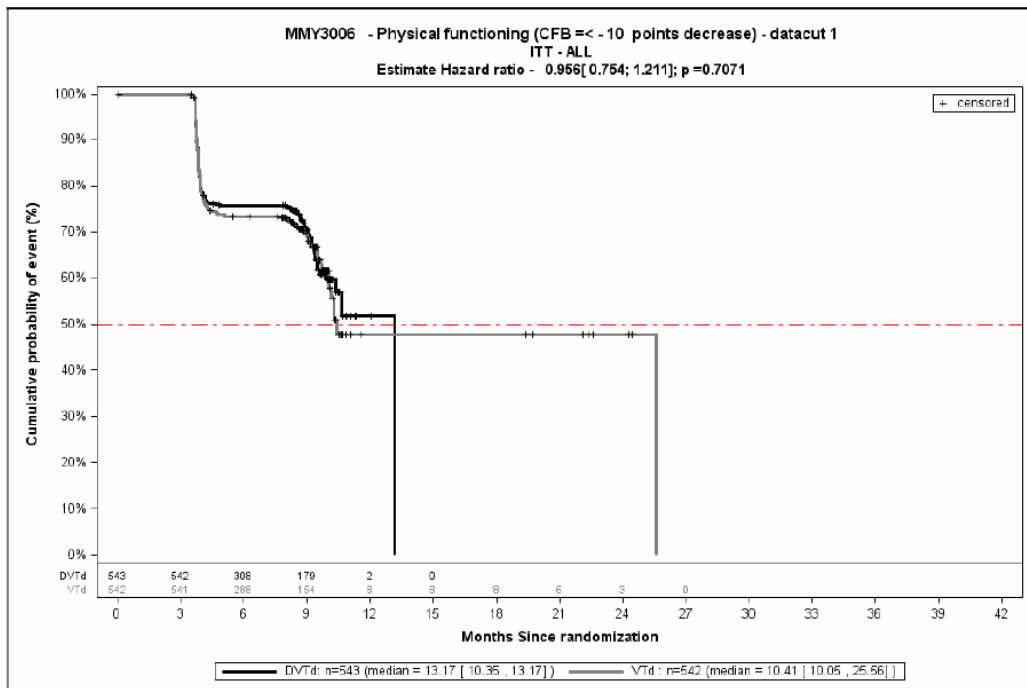


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

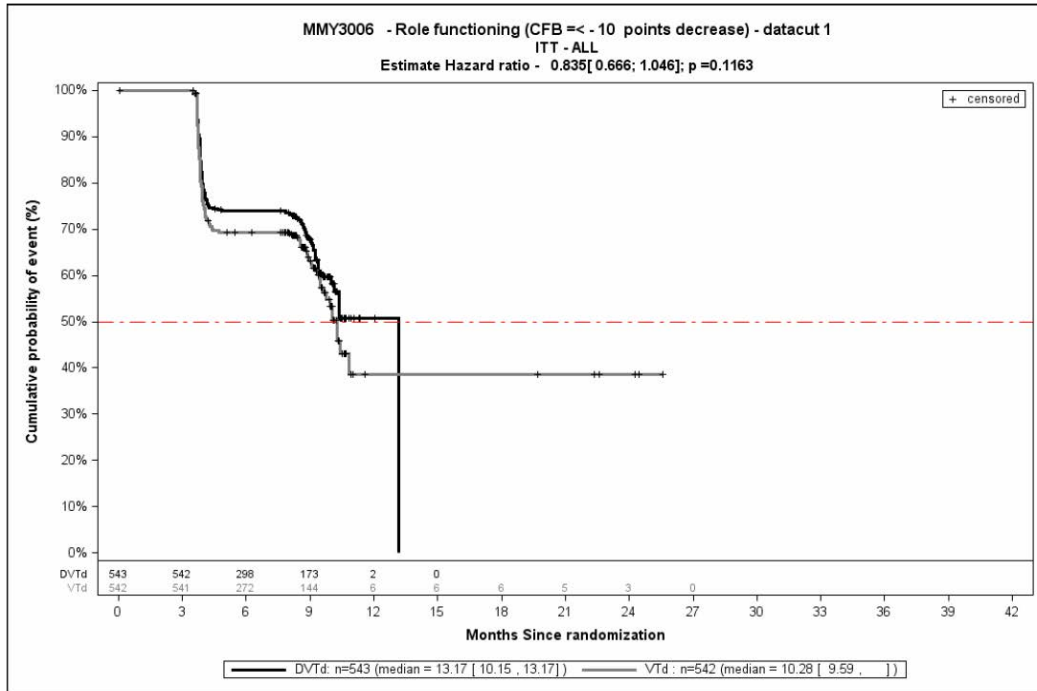


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

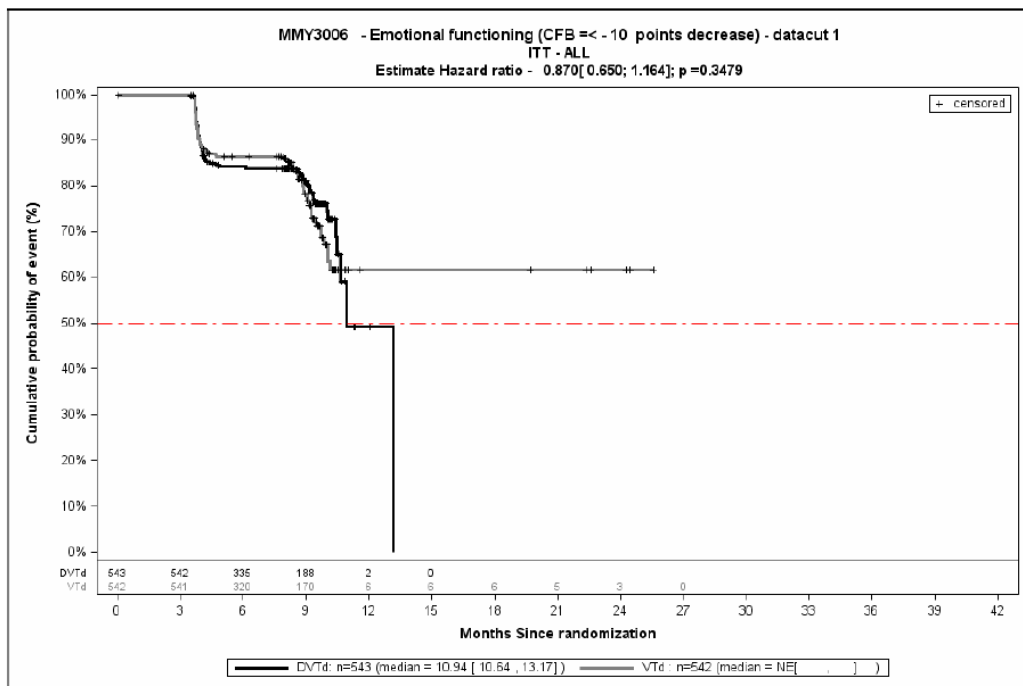


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

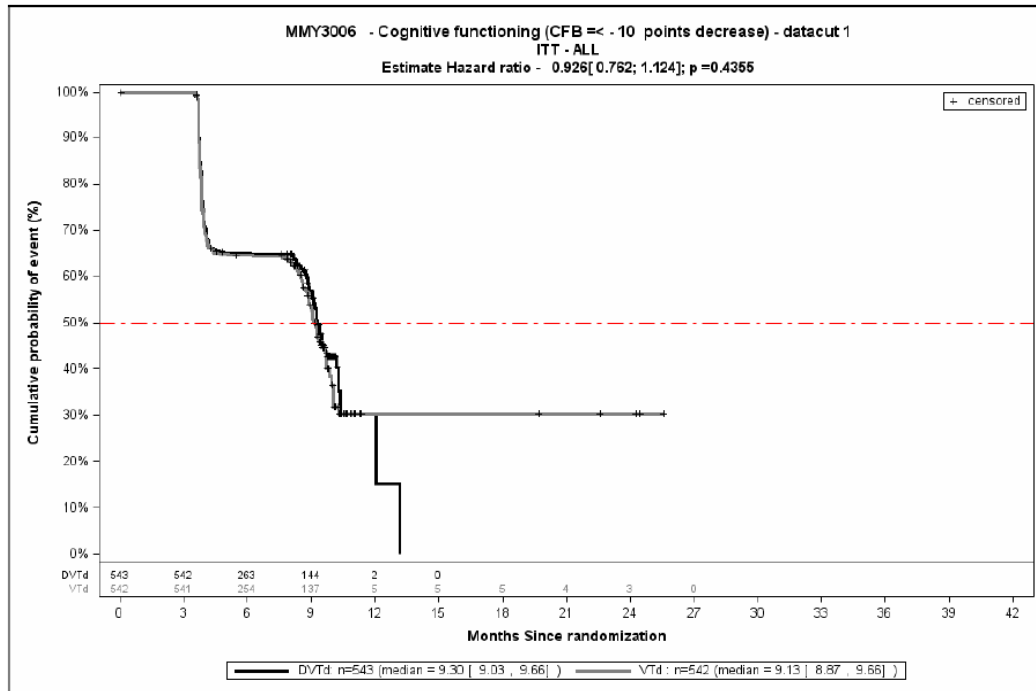


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

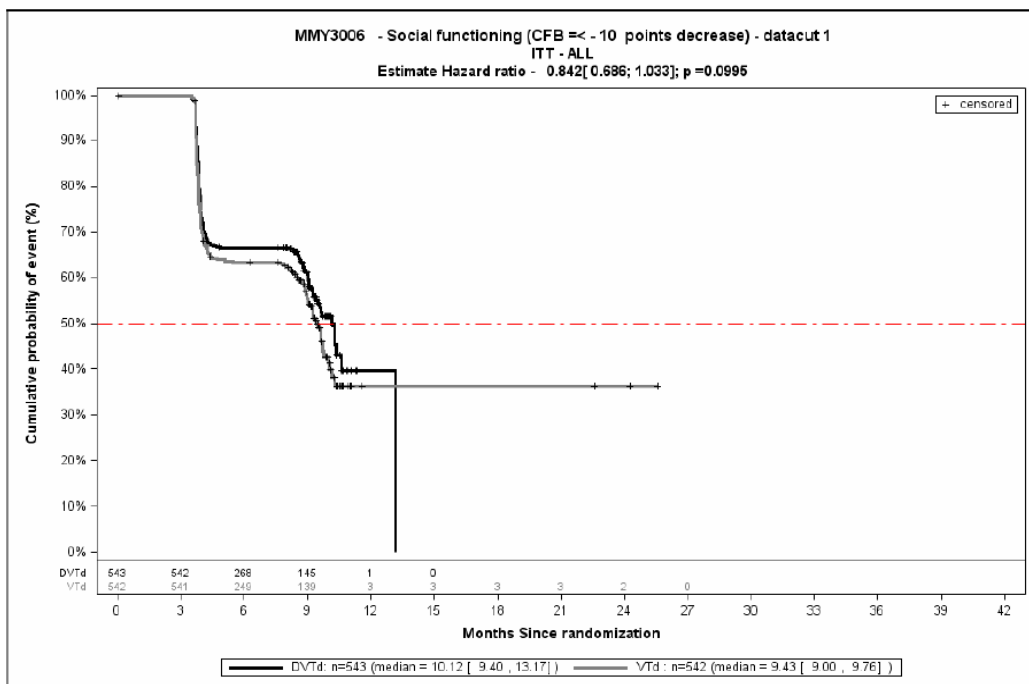


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ C30, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie CASSIOPEIA

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (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 SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): 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 (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) geführt haben.

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
CASSIOPEIA		
Gesamtrate UEs	535 (99,8)	536 (99,6)
Erkrankungen des Nervensystems	437 (81,5)	456 (84,8)
periphere sensorische Neuropathie	314 (58,6)	340 (63,2)
Paraesthesie	118 (22,0)	108 (20,1)
Tremor	71 (13,2)	58 (10,8)
Geschmacksstörung	49 (9,1)	34 (6,3)
Kopfschmerz	42 (7,8)	43 (8,0)
Schwindelgefühl	34 (6,3)	32 (5,9)
Neuralgie	18 (3,4)	21 (3,9)
periphere Neuropathie	13 (2,4)	12 (2,2)
Hyperaesthesie	12 (2,2)	3 (0,6)
Hypoesthesie	12 (2,2)	16 (3,0)
Synkope	11 (2,1)	6 (1,1)
Dysaesthesie	10 (1,9)	11 (2,0)
Somnolenz	10 (1,9)	13 (2,4)
Aufmerksamkeitsstörungen	8 (1,5)	12 (2,2)
Ischialgie	7 (1,3)	14 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	431 (80,4)	416 (77,3)
Obstipation	272 (50,7)	262 (48,7)
Uebelkeit	162 (30,2)	130 (24,2)
Diarrhoe	103 (19,2)	89 (16,5)
Erbrechen	87 (16,2)	52 (9,7)
Stomatitis	86 (16,0)	104 (19,3)
Abdominalschmerz	36 (6,7)	22 (4,1)
Schmerzen Oberbauch	32 (6,0)	29 (5,4)
Mundtrockenheit	27 (5,0)	20 (3,7)
Dyspepsie	18 (3,4)	18 (3,3)
Mundulzeration	16 (3,0)	17 (3,2)
Haemorrhoiden	14 (2,6)	15 (2,8)
Bauch aufgetrieben	13 (2,4)	10 (1,9)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	7 (1,3)	15 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	414 (77,2)	398 (74,0)
Asthenie	171 (31,9)	155 (28,8)
Oedem peripher	162 (30,2)	148 (27,5)

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
Fieber	140 (26,1)	114 (21,2)
Ermuedung	70 (13,1)	86 (16,0)
Schuettelfrost	47 (8,8)	22 (4,1)
Unwohlsein	36 (6,7)	24 (4,5)
grippeaehnliche Erkrankung	33 (6,2)	29 (5,4)
Erythem an der Injektionsstelle	32 (6,0)	28 (5,2)
Brustkorbschmerz	16 (3,0)	22 (4,1)
Brustkorbbeschwerden	12 (2,2)	1 (0,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	10 (1,9)	5 (0,9)
Gesichtsoedem	8 (1,5)	11 (2,0)
Ausschlag an der Injektionsstelle	7 (1,3)	11 (2,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	351 (65,5)	306 (56,9)
Bronchitis	102 (19,0)	66 (12,3)
Nasopharyngitis	34 (6,3)	19 (3,5)
Pneumonie	33 (6,2)	23 (4,3)
Infektion der oberen Atemwege	33 (6,2)	18 (3,3)
Rhinitis	32 (6,0)	16 (3,0)
virale Infektion der oberen Atemwege	26 (4,9)	14 (2,6)
Herpes zoster	20 (3,7)	17 (3,2)
Sinusitis	19 (3,5)	16 (3,0)
Konjunktivitis	18 (3,4)	14 (2,6)
Harnwegsinfektion	17 (3,2)	20 (3,7)
Lungeninfektion	16 (3,0)	7 (1,3)
Gastroenteritis	15 (2,8)	5 (0,9)
Sepsis	15 (2,8)	15 (2,8)
Hordeolum	14 (2,6)	19 (3,5)
Grippe	13 (2,4)	8 (1,5)
Pharyngitis	12 (2,2)	6 (1,1)
Follikulitis	10 (1,9)	6 (1,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	303 (56,5)	253 (47,0)
Neutropenie	157 (29,3)	89 (16,5)
Thrombozytopenie	109 (20,3)	73 (13,6)
Lymphopenie	99 (18,5)	67 (12,5)
Anaemie	73 (13,6)	81 (15,1)

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
Febrile Neutropenie	37 (6,9)	28 (5,2)
Leukopenie	27 (5,0)	15 (2,8)
Febrile Knochenmarksaplasie	9 (1,7)	17 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	259 (48,3)	185 (34,4)
Husten	90 (16,8)	49 (9,1)
Dyspnoe	77 (14,4)	66 (12,3)
Rhinorrhoe	45 (8,4)	25 (4,6)
Belastungsdyspnoe	28 (5,2)	26 (4,8)
Lungenerkrankung	16 (3,0)	9 (1,7)
Lungenembolie	15 (2,8)	23 (4,3)
Schmerzen im Oropharynx	14 (2,6)	13 (2,4)
Schluckauf	11 (2,1)	14 (2,6)
allergische Rhinitis	10 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	255 (47,6)	222 (41,3)
Ausschlag	86 (16,0)	67 (12,5)
Erythem	61 (11,4)	47 (8,7)
trockene Haut	27 (5,0)	31 (5,8)
Pruritus	25 (4,7)	17 (3,2)
Urtikaria	22 (4,1)	15 (2,8)
Ekzem	18 (3,4)	7 (1,3)
Hyperhidrosis	13 (2,4)	12 (2,2)
Ausschlag makulo-papuloes	13 (2,4)	12 (2,2)
Ausschlag generalisiert	12 (2,2)	18 (3,3)
toxischer Hautausschlag	4 (0,7)	11 (2,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	245 (45,7)	252 (46,8)
Knochenschmerzen	70 (13,1)	82 (15,2)
Rueckenschmerzen	59 (11,0)	55 (10,2)
Schmerz in einer Extremitaet	37 (6,9)	42 (7,8)
Myalgie	33 (6,2)	30 (5,6)
Muskelspasmen	29 (5,4)	35 (6,5)
Arthralgie	25 (4,7)	27 (5,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	17 (3,2)	18 (3,3)

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	17 (3,2)	9 (1,7)
Nackenschmerzen	11 (2,1)	9 (1,7)
Muskelschwäche	10 (1,9)	14 (2,6)
Gefässerkrankungen	157 (29,3)	131 (24,3)
Hypertonie	51 (9,5)	29 (5,4)
tiefe Beinvenenthrombose	28 (5,2)	31 (5,8)
Hypotonie	24 (4,5)	17 (3,2)
Hitzewallung	14 (2,6)	9 (1,7)
Orthostasesyndrom	14 (2,6)	10 (1,9)
Phlebitis	10 (1,9)	7 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	141 (26,3)	153 (28,4)
Schlaflosigkeit	61 (11,4)	78 (14,5)
Angst	58 (10,8)	46 (8,6)
Depression	22 (4,1)	15 (2,8)
Agitiertheit	11 (2,1)	11 (2,0)
Reizbarkeit	7 (1,3)	11 (2,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	125 (23,3)	121 (22,5)
Appetit vermindert	39 (7,3)	36 (6,7)
Hypokalaemie	30 (5,6)	19 (3,5)
Diabetes mellitus	11 (2,1)	10 (1,9)
Hyperkalaemie	10 (1,9)	11 (2,0)
Hyperglykaemie	7 (1,3)	12 (2,2)
Hyponatriaemie	6 (1,1)	12 (2,2)
Augenerkrankungen	99 (18,5)	83 (15,4)
Sehen verschwommen	25 (4,7)	31 (5,8)
Trockenes Auge	13 (2,4)	11 (2,0)
Chalazion	12 (2,2)	16 (3,0)
Untersuchungen	80 (14,9)	78 (14,5)
Gewicht erniedrigt	33 (6,2)	34 (6,3)
Gewicht erhöht	16 (3,0)	20 (3,7)
Alaninaminotransferase erhöht	10 (1,9)	15 (2,8)
Aspartataminotransferase erhöht	5 (0,9)	11 (2,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	66 (12,3)	64 (11,9)
Vertigo	40 (7,5)	44 (8,2)
Tinnitus	15 (2,8)	21 (3,9)

Tabelle 8: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
Herzerkrankungen	58 (10,8)	54 (10,0)
Tachykardie	11 (2,1)	6 (1,1)
Palpitationen	10 (1,9)	10 (1,9)
Vorhofflimmern	5 (0,9)	11 (2,0)
Erkrankungen des Immunsystems	51 (9,5)	33 (6,1)
Hypogammaglobulinaemie	36 (6,7)	19 (3,5)
Ueberempfindlichkeit	10 (1,9)	6 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	46 (8,6)	49 (9,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	42 (7,8)	40 (7,4)
Dysurie	11 (2,1)	6 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	23 (4,3)	23 (4,3)
hepatozellulaere Schaedigung	12 (2,2)	14 (2,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	17 (3,2)	23 (4,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (1,7)	10 (1,9)
Endokrine Erkrankungen	4 (0,7)	16 (3,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	4 (0,7)	11 (2,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 9: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
CASSIOPEIA		
Gesamtrate SUEs	251 (46,8)	255 (47,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	80 (14,9)	67 (12,5)
Pneumonie	19 (3,5)	9 (1,7)
Sepsis	7 (1,3)	11 (2,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	57 (10,6)	44 (8,2)
Neutropenie	21 (3,9)	8 (1,5)
Febrile Neutropenie	12 (2,2)	15 (2,8)
Thrombozytopenie	12 (2,2)	4 (0,7)
Febrile Knochenmarksaplasie	7 (1,3)	11 (2,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	38 (7,1)	38 (7,1)
Lungenerkrankung	11 (2,1)	6 (1,1)
Lungenembolie	8 (1,5)	20 (3,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (6,2)	37 (6,9)
Fieber	15 (2,8)	23 (4,3)
Erkrankungen des Nervensystems	33 (6,2)	44 (8,2)
periphere sensorische Neuropathie	11 (2,1)	15 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (5,0)	28 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (3,2)	18 (3,3)
Herzkrankungen	14 (2,6)	19 (3,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (2,6)	12 (2,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (2,2)	14 (2,6)
Gefaßerkrankungen	11 (2,1)	13 (2,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (1,5)	10 (1,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 10: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
 Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid +
 Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
CASSIOPEIA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	432 (80,6)	409 (76,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	249 (46,5)	196 (36,4)
Neutropenie	148 (27,6)	79 (14,7)
Lymphopenie	91 (17,0)	52 (9,7)
Thrombozytopenie	59 (11,0)	40 (7,4)
Febrile Neutropenie	36 (6,7)	28 (5,2)
Leukopenie	18 (3,4)	13 (2,4)
Anaemie	17 (3,2)	22 (4,1)
Febrile Knochenmarksaplasie	7 (1,3)	12 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	124 (23,1)	131 (24,3)
Stomatitis	68 (12,7)	88 (16,4)
Uebelkeit	21 (3,9)	12 (2,2)
Diarrhoe	20 (3,7)	10 (1,9)
Erbrechen	12 (2,2)	9 (1,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	118 (22,0)	105 (19,5)
Pneumonie	16 (3,0)	12 (2,2)
Sepsis	11 (2,1)	14 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	73 (13,6)	73 (13,6)
periphere sensorische Neuropathie	47 (8,8)	46 (8,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43 (8,0)	36 (6,7)
Lungenembolie	10 (1,9)	22 (4,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	40 (7,5)	35 (6,5)
Gefaesserkrankungen	35 (6,5)	27 (5,0)
Hypertonie	22 (4,1)	12 (2,2)
tiefe Beinvenenthrombose	5 (0,9)	10 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (6,0)	38 (7,1)
Fieber	14 (2,6)	12 (2,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	31 (5,8)	29 (5,4)
Rueckenschmerzen	14 (2,6)	9 (1,7)
Knochenschmerzen	11 (2,1)	9 (1,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (3,2)	16 (3,0)

Tabelle 10: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
 Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid +
 Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (2,6)	12 (2,2)
Psychiatrische Erkrankungen	14 (2,6)	14 (2,6)
Herzerkrankungen	13 (2,4)	19 (3,5)
Untersuchungen	11 (2,1)	12 (2,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (2,1)	9 (1,7)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
 b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für
 Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens
 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte
 kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
CASSIOPEIA		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)	124 (23,1)	104 (19,3)
Erkrankungen des Nervensystems	83 (15,5)	75 (13,9)
periphere sensorische Neuropathie	64 (11,9)	58 (10,8)
Paraesthesie	4 (0,7)	4 (0,7)
Neuralgie	3 (0,6)	4 (0,7)
autonome Neuropathie	2 (0,4)	0 (0)
periphere Neuropathie	2 (0,4)	2 (0,4)
periphere motorische Neuropathie	2 (0,4)	1 (0,2)
transitorische ischaemische Attacke	2 (0,4)	0 (0)
Tremor	2 (0,4)	2 (0,4)
Schwindelgefuehl	1 (0,2)	0 (0)
Enzephalopathie	1 (0,2)	0 (0)
Paraparese	1 (0,2)	0 (0)
periphere sensomotorische Neuropathie	1 (0,2)	3 (0,6)
Polyneuropathie	1 (0,2)	3 (0,6)
Status epilepticus	1 (0,2)	0 (0)
Synkope	1 (0,2)	0 (0)
axonale Neuropathie	0 (0)	1 (0,2)
epidurale Lipomatose	0 (0)	1 (0,2)
Hypoaesthesie	0 (0)	1 (0,2)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	0 (0)	1 (0,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	11 (2,1)	6 (1,1)
Herpes zoster	2 (0,4)	0 (0)
Bronchitis	1 (0,2)	1 (0,2)
Zytomegalievirus-Infektion	1 (0,2)	0 (0)
Oesophagitis durch Zytomegalievirus	1 (0,2)	0 (0)
Geraetebedingte Sepsis	1 (0,2)	0 (0)
Divertikulitis	1 (0,2)	0 (0)
Intestinale Sepsis	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,2)	1 (0,2)
Pneumonie durch Haemophilus	1 (0,2)	0 (0)
Infektion durch Scedosporium	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
	Peritonitis	0 (0)
Sepsis	0 (0)	1 (0,2)
Septischer Schock	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (1,5)	6 (1,1)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	2 (0,4)	0 (0)
Dyspnoea	2 (0,4)	1 (0,2)
Akutes respiratorisches Distress - Syndrom	1 (0,2)	0 (0)
Bronchospasmus	1 (0,2)	0 (0)
interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	1 (0,2)
Lungenembolie	1 (0,2)	2 (0,4)
Lungenerkrankung	0 (0)	1 (0,2)
Pneumonitis	0 (0)	1 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (1,1)	3 (0,6)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (0,4)	1 (0,2)
Unwohlsein	2 (0,4)	0 (0)
Asthenie	1 (0,2)	0 (0)
Oedem peripher	1 (0,2)	1 (0,2)
Ermuedung	0 (0)	2 (0,4)
Herzerkrankungen	5 (0,9)	3 (0,6)
Herzinsuffizienz	2 (0,4)	1 (0,2)
Herzstillstand	1 (0,2)	0 (0)
Mitralklappenprolaps	1 (0,2)	0 (0)
Tachykardie	1 (0,2)	0 (0)
Amyloidose des Herzens	0 (0)	1 (0,2)
Perikarderguss	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (0,9)	3 (0,6)
Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen	1 (0,2)	0 (0)
Erythem	1 (0,2)	0 (0)
Generalisiertes Erythem	1 (0,2)	0 (0)
Ausschlag generalisiert	1 (0,2)	2 (0,4)
Ausschlag morbilliform	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
	kutane Vaskulitis	0 (0)
Ausschlag	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (0,6)	1 (0,2)
Thrombozytopenie	2 (0,4)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,2)	0 (0)
Haemolytisches uraemisches Syndrom	0 (0)	1 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,6)	0 (0)
Stammzellengewinnung aus dem Blut missglueckt	3 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,4)	1 (0,2)
Obstipation	1 (0,2)	0 (0)
Pankreatitis	1 (0,2)	0 (0)
Kolitis ischaemisch	0 (0)	1 (0,2)
Dickdarmp perforation	0 (0)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	2 (0,4)	1 (0,2)
Hyperkalzaemie	1 (0,2)	0 (0)
Hyponatriaemie	1 (0,2)	0 (0)
Diabetes mellitus	0 (0)	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	5 (0,9)
Verwirrtheitszustand	1 (0,2)	1 (0,2)
Angst	0 (0)	1 (0,2)
Depression	0 (0)	2 (0,4)
Reizbarkeit	0 (0)	1 (0,2)
Gefaesserkrankungen	1 (0,2)	2 (0,4)
Hypotonie	1 (0,2)	0 (0)
Phlebitis	0 (0)	1 (0,2)
Venenthrombose	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	1 (0,2)
Taubheit	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (0,2)
Ueberempfindlichkeit	0 (0)	1 (0,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	4 (0,7)
Arthralgie	0 (0)	1 (0,2)

Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason, Datenschnitt 1: 19.06.2018 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 536	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason N = 538
	Muskelschwäche	0 (0)
Osteonekrose	0 (0)	1 (0,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (0,2)
Adenokarzinom der Lunge	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	2 (0,4)
akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (0,2)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0)	1 (0,2)

a. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente
b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang C – Ergänzende Darstellung von Responderanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D)

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität - Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Thalidomid + 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 (%)	
CASSIOPEIA					
Morbidität (1. Datenschnitt)					
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – ergänzende Darstellung</i>					
<i>Zeit bis zur Verschlechterung^b</i>					
<i>7 Punkte</i>	<i>543</i>	<i>10,35 [9,96; n. b.] 153 (28,2)</i>	<i>542</i>	<i>10,42 [9,66; n. b.] 152 (28,0)</i>	<i>0,92 [0,73; 1,16]; 0,482</i>
<i>10 Punkte</i>	<i>543</i>	<i>10,35 [10,35; n. b.] 150 (27,6)</i>	<i>542</i>	<i>10,71 [9,66; n. b.] 148 (27,3)</i>	<i>0,93 [0,74; 1,17]; 0,545</i>
<p>a. HR [95 %-KI], p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Studiengruppenzugehörigkeit (IFM vs. HOVON) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko)</p> <p>b. Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme) des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Der Fragebogen wurde lediglich zu 3 Zeitpunkten erhoben: zu Studienbeginn, nach Ende der Induktionstherapie (an Tag 28 in Zyklus 4) und an Tag 100 nach ASZT.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HOVAN: Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; HR: Hazard Ratio; IFM: Intergroupe Français du Myélome; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					