

IQWiG-Berichte – Nr. 589

**Daratumumab
(multiples Myelom) –
Addendum zum Auftrag A17-40**

Addendum

Auftrag: A18-03
Version: 1.1
Stand: 01.02.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Daratumumab (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A17-40

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.01.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-03

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 Mitarbeiter des IQWiG:

- Ulrike Seay
- Petra Kohlepp
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Daratumumab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02076009, NCT02136134

Keywords: Daratumumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02076009, NCT02136134

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Charakteristika der Studie CASTOR	2
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Basis der Studien CASTOR und POLLUX	8
2.2.1 Datenlage zu spezifischen UE in der Studie POLLUX.....	8
2.2.2 Eingeschlossene Endpunkte	9
2.2.3 Verzerrungspotenzial.....	10
2.2.4 Ergebnisse.....	12
2.2.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	22
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	23
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	26
2.3.3 Liste der eingeschlossenen Studien	28
3 Zusammenfassung	29
4 Literatur	30
Anhang A – Abbildungen der Metaanalysen	31
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurve zu Ergebnissen der Studie CASTOR	39
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie CASTOR	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	4
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	5
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	7
Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	8
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm	10
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm	11
Tabelle 7: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab- Arm vs. Vergleichsarm	13
Tabelle 8: Ergebnisse (Nebenwirkungen) (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm	18
Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason bzw. Lenalidomid + Dexamethason vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	24
Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason bzw. Lenalidomid + Dexamethason vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	27
Tabelle 11: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
Tabelle 12: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	41
Tabelle 13: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	43
Tabelle 14: Häufige UE CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	44
Tabelle 15: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	45

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse, Gesamtmortalität, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	31
Abbildung 2: Metaanalyse, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Verschlechterung um mindestens 7 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	31
Abbildung 3: Metaanalyse, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	31
Abbildung 4: Metaanalyse, Symptomatik: Fatigue, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	32
Abbildung 5: Metaanalyse, Symptomatik: Übelkeit und Erbrechen, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	32
Abbildung 6: Metaanalyse, Symptomatik: Schmerz, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	32
Abbildung 7: Metaanalyse, Symptomatik: Dyspnoe, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	33
Abbildung 8: Metaanalyse, Symptomatik: Schlaflosigkeit, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	33
Abbildung 9: Metaanalyse, Symptomatik: Appetitlosigkeit, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	33
Abbildung 10: Metaanalyse, Symptomatik: Obstipation, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	34
Abbildung 11: Metaanalyse, Symptomatik: Diarrhö, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	34
Abbildung 12: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: allgemeiner Gesundheitszustand, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR.....	34
Abbildung 13: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: körperliche Funktion, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	35
Abbildung 14: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: Rollenfunktion, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	35
Abbildung 15: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: emotionale Funktion, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	35
Abbildung 16: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: soziale Funktion, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	36
Abbildung 17: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: kognitive Funktion, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	36

Abbildung 18: Metaanalyse, schwere unerwünschte Ereignisse, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR.....	36
Abbildung 19: Metaanalyse, Abbruch wegen UE (aller Wirkstoffkomponenten), Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: RR.....	37
Abbildung 20: Metaanalyse, schwere UE (CTCAE Grad 3–4], Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR.....	37
Abbildung 21: Metaanalyse, febrile Neutropenien (PT), Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	37
Abbildung 22: Metaanalyse, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	38
Abbildung 23: Metaanalyse, Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und des Mediastinums (SOC), Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR	38
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie CASTOR zum 2. Datenschnitt (30.06.2016)	39
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad 3–4) aus der Studie CASTOR zum 1. Datenschnitt (11.01.2016)	39
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben aus der Studie CASTOR zum 1. Datenschnitt (11.01.2016)	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
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
PFS	progressionsfreies Überleben
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	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SZT	Stammzelltherapie
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.01.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-40 (Daratumumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier zu Daratumumab hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in Modul 4 A [2] für die Indikation multiples Myelom bei Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, die Studien POLLUX und CASTOR vorgelegt.

In der Dossierbewertung wurde die Studie POLLUX für die Bewertung der Kombination Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason herangezogen. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3] und nach der mündlichen Anhörung [4] hat der pU weitere Daten zu spezifischen unerwünschten (UE) Ereignissen nachgereicht.

Die Studie CASTOR wurde nicht zur Dossierbewertung herangezogen, da unklar blieb, ob die Patientinnen und Patienten gemäß Zulassung behandelt wurden [1]. Aus den schriftlichen Stellungnahmen [3] und der Diskussion in der mündlichen Anhörung [4] ergab sich jedoch, dass die Einschlusskriterien der Studie CASTOR als adäquat und dem deutschen Versorgungskontext entsprechend angesehen werden.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie CASTOR unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Der Auftrag umfasst zusätzlich die Bewertung der vom pU nachgereichten Daten zu spezifischen UE der Studie POLLUX.

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.

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 01.02.2018 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 26.01.2018. Folgende Änderung ist in Version 1.1. im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In der Ergebnisbeschreibung für den Endpunkt soziale Funktion waren die Ergebnisse für beide Einzelstudien und die Metaanalyse als statistisch nicht signifikant beschrieben. Entgegen dieser Beschreibung zeigt sich aber in der Studie POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab. Da die Ergebnisse der Metaanalysen der Studien CASTOR und POLLUX für die Nutzenbewertung maßgeblich sind, wurden im Abschnitt 2.2.4 der vorliegenden Version 1.1 für alle Endpunkte die textlichen Beschreibungen der Ergebnisse der Einzelstudien gelöscht.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

2 Bewertung

Die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung war die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab bei Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU legte im Dossier für diese Fragestellung die beiden Studien POLLUX und CASTOR vor.

Beide Studien sind für die Beantwortung der Fragestellung 1 der Nutzenbewertung geeignet. In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom eingeschlossen, die mindestens 1 vorausgehende Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. In der Studie POLLUX wurde Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen. Die Studie CASTOR ist eine Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason. In beiden Studien wurde Daratumumab im Interventionsarm also als Add-on Therapie eingesetzt. Lediglich einer der Kombinationspartner (Lenalidomid bzw. Bortezomib) unterscheidet sich zwischen den Studien. Insgesamt werden die beiden Studien als hinreichend vergleichbar angesehen, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien möglich ist.

Das vorliegende Addendum ist folgendermaßen aufgebaut: In Abschnitt 2.1 werden zunächst die Charakteristika der Studie CASTOR beschrieben. Die Charakterisierung der Studie POLLUX erfolgte bereits in der Dossierbewertung A17-40 [1]. Die Ergebnisse sowie die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Daratumumab in Fragestellung 1 auf Basis der Studien POLLUX und CASTOR werden in den Abschnitten 2.2 und 2.3 dargestellt.

2.1 Charakteristika der Studie CASTOR

Die Studie CASTOR ist eine noch laufende, offene, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei Erwachsenen mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen.

Gemäß Fachinformation ist Bortezomib bei Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom und mindestens 1 vorangegangenen Therapie zugelassen, wenn die Patientinnen und Patienten sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT) unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind [5]. In der Studie CASTOR hatten vor Studienbeginn ca. 61 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine autologe SZT (ASZT) erhalten und kamen somit für eine Therapie mit Bortezomib infrage. Für die übrigen 39 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ging aus dem Dossier des pU nicht hervor, ob und wie viele dieser Patientinnen und Patienten tatsächlich nicht für eine SZT geeignet waren. Eine ausführliche Begründung findet sich in der Dossierbewertung A17-40 [1].

Aus den schriftlichen Stellungnahmen [3] und der Diskussion in der mündlichen Anhörung [4] ergab sich jedoch, dass die Einschlusskriterien der Studie CASTOR als adäquat und dem

deutschen Versorgungskontext entsprechend angesehen werden. Die Ergebnisse der Studie CASTOR werden im Folgenden dargestellt und bewertet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Eine Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika der Studie CASTOR findet sich in der Dossierbewertung A17-40 [1].

Auswertung und Datenschnitte

In der Studie CASTOR sind mehrere Analysen geplant. Eine Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem ca. 80 Patientinnen und Patienten für mindestens 8 Wochen behandelt worden waren oder die Studienbehandlung abgebrochen hatten. Eine weitere Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 11.01.2016) wurde bei Erreichen von 177 Ereignissen des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) durchgeführt. Eine weitere, nicht vom pU präspezifizierte Analyse erfolgte im Rahmen des von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA geforderten 120-Tage-Sicherheitsupdates am 30.06.2016 (2. Datenschnitt) für die Endpunkte PFS, Gesamtüberleben und Sicherheit. Die Studie CASTOR ist noch laufend. Eine weitere Analyse ist bei Erreichen von 165 Ereignissen des Endpunkts Gesamtüberleben geplant. In Abschnitt 2.2.2 ist beschrieben, zu welchem Datenschnitt und für welche Endpunkte Daten zur Verfügung stehen.

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 + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

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

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

Charakterisierung der Studienpopulation

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

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Charakteristika Kategorie	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
CASTOR	N ^a = 251	N ^a = 247
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	64 (10)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	41 / 59
Ethnie, n (%)		
kaukasisch	216 (86,1)	219 (88,7)
schwarz / afroamerikanisch	14 (5,6)	6 (2,4)
asiatisch	12 (4,8)	11 (4,5)
andere ^b	11 (4,5) ^c	9 (3,9) ^c
ECOG-PS, n (%)		
0	106 (42,4)	116 (47,0)
1	131 (52,4)	112 (45,3)
2	13 (5,2)	19 (7,7)
Myelom-Typ, n (%)		
IgG	136 (54,2)	148 (59,9)
IgA	59 (23,5)	54 (21,9)
IgM	1 (0,4)	1 (0,4)
IgD	6 (2,4)	3 (1,2)
IgE	0 (0)	0 (0)
FLC	43 (17,1)	36 (14,6)
FLC Kappa	30 (12,0)	17 (6,9)
FLC Lambda	13 (5,2)	19 (7,7)
Biklonal	2 (0,8)	3 (1,2)
negative Immunfixation	4 (1,6)	2 (0,8)
ISS ^d , n (%)		
I	98 (39,0)	96 (38,9)
II	94 (37,5)	100 (40,5)
III	59 (23,5)	51 (20,6)
Krankheitsdauer: Zeit seit Erstdiagnose multiples Myelom bis Randomisierung [Jahren], MW (SD)	4,7 (3,2)	4,8 (3,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
CASTOR	N ^a = 251	N ^a = 247
Vortherapien, n (%)	251 (100,0)	247 (100,0)
vorherige systemische Therapie	251 (100,0)	247 (100,0)
vorherige ASZT	156 (62,2)	149 (60,3)
vorherige Bestrahlung	63 (25,1)	59 (23,9)
Anzahl vorheriger Therapien, n (%)		
1	122 (48,6)	113 (45,7)
2	70 (27,9)	74 (30,0)
3	37 (14,7)	32 (13,0)
> 3	22 (8,8)	28 (11,3)
vorherige PI, n (%)	169 (67,3)	172 (69,6)
Bortezomib	162 (64,5)	164 (66,4)
Carfilzomib	12 (4,8)	10 (4,0)
Ixazomib	12 (4,8)	7 (2,8)
vorherige IMiD, n (%)	179 (71,3)	198 (80,2)
Lenalidomid	89 (35,5)	120 (48,6)
Pomalidomid	7 (2,8)	7 (2,8)
Thalidomid	125 (49,8)	121 (49,0)
Therapieabbruch, n (%) ^e	115 (47,3)	104 (43,9)
Studienabbruch, n (%) ^f	36 (14)	52 (21)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: andere umfasst die folgenden Gruppen: Indianisch oder Einwohner Alaskas, hawaiianisch oder pazifisch, andere, unbekannt und nicht berichtet c: eigene Berechnung d: ISS basiert auf den Werten des Serum-β2-Mikroglobulins und des Albumins e: unklar, ob sich die Angaben auf den Abbruch aller oder irgendeine der Therapiekomponenten beziehen f: Angaben bezogen auf den 1. Datenschnitt (11.01.2016), Daten zum 2. Datenschnitt (30.06.2016) liegen nicht vor.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FLC: Freie leichte Ketten; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMiD: immunmodulierende Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI: Proteasom-inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen der Studie CASTOR sind vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren vorwiegend weiß und im Mittel 64 Jahre alt. Entsprechend den Einschlusskriterien hatten alle Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss bereits mindestens eine systemische Therapie zur Behandlung des

multiplen Myeloms erhalten. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten waren mit 2 oder mehr Therapien vorbehandelt. Die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde dem ISS-Stadien I und II zugeordnet und hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Etwa 61 % der Patientinnen und Patienten waren mit einer ASZT vorbehandelt. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatten 115 (ca. 47 %) der Patientinnen und Patienten im Daratumumab-Arm die Therapie abgebrochen, im Vergleichsarm waren es 104 (ca. 44 %). Die Therapieabbrüche beruhten zum großen Teil auf Krankheitsprogression (ca. 33 % der Patientinnen und Patienten im Daratumumab-Arm und ca. 25 % im Vergleichsarm).

Studienverlauf

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

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

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
CASTOR	N = 251	N = 247
Behandlungsdauer [Monate]		
1. Datenschnitt: 11.01.2016		
Median [Min; Max]	6,44 [0,00; 14,78]	5,19 [0,00; 8,02]
Mittelwert (SD) ^a	6,71 (3,02)	4,19 (1,69)
2. Datenschnitt: 30.06.2016		
Median [Min; Max]	11,07 [0,00; 21,22]	5,22 [0,00; 8,02]
Mittelwert (SD) ^a	10,00 (4,73)	4,22 (1,70)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
1. Datenschnitt: 11.01.2016		
Median [95 %-KI]	7,49 [7,16; 8,21]	7,39 [6,93; 8,02]
Mittelwert (SD)	7,50 (3,07)	7,29 (3,22)
2. Datenschnitt: 30.06.2016		
Median [95 %-KI]	13,01 [12,71; 13,70]	13,04 [12,55; 13,86]
Mittelwert (SD) ^a	12,53 (4,07)	11,89 (4,43)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: bezogen auf Safety-Population (243 vs. 237 Patientinnen und Patienten)		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die Unterschiede in der medianen Behandlungsdauer, die sich zum 1. Datenschnitt vom 11.01.2016 zeigten (6,44 vs. 5,19 Monate), sind zum 2. Datenschnitt vom 30.06.2016 deutlich

größer geworden: Die mediane Behandlungsdauer lag bei 11,07 Monaten im Daratumumab-Arm vs. 5,22 Monaten im Vergleichsarm.

Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben war zu beiden Datenschnitten in den Studienarmen etwa gleich. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Aufgrund der geplanten Dauer der Nachbeobachtung (siehe Tabelle 1) und der Unterschiede in der Behandlungsdauer bzw. in der Zeit bis zur Progression ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte zwischen den Studienarmen relevant unterscheidet.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CASTOR	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie CASTOR als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.3 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Basis der Studien CASTOR und POLLUX

2.2.1 Datenlage zu spezifischen UE in der Studie POLLUX

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU nachgereichten Daten zu spezifischen UE der Studie POLLUX beauftragt. Für die Studie POLLUX lagen im Dossier des pU für die in der Dossierbewertung auf Grundlage des 1. Datenschnitts vom 07.03.2016 ausgewählten spezifischen UE nur Auswertungen auf Basis der Häufigkeiten vor. Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU Überlebenszeitanalysen der spezifischen UE auf Basis des 2. Datenschnitts vom 30.06.2016 nachgeliefert, allerdings nur für schwere UE (CTCAE \geq Grad 3). Nach der mündlichen Anhörung [4] hat der pU weitere Auswertungen zu den Nebenwirkungen zum 2. Datenschnitt vorgelegt. Dabei handelt es sich um

Überlebenszeitanalysen der SOC's und PT's aller Schweregrade. Allerdings sind die vorgelegten PT's nicht vollständig. Damit kann nicht überprüft werden, ob sich die Auswahl spezifischer UE, die auf Basis der UE des 1. Datenschnitts durchgeführt wurde, bei Betrachtung des 2. Datenschnitts ändern würde. Die vom pU nachgereichten Daten zu spezifischen UE werden im Folgenden im Rahmen der gemeinsamen Betrachtung der Studien CASTOR und POLLUX bewertet.

2.2.2 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen.

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des 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 (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4)
 - periphere sensorische Neuropathie (Preferred Term [PT])
 - febrile Neutropenie (PT)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

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

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm

Studie Zeitpunkt	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	Periphere sensorische Neuropathie (PT)	Febrile Neutropenie (PT)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)
CASTOR ^a											
1. Datenschnitt (11.01.2016)	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j
2. Datenschnitt (30.06.2016)	j	n ^c	n ^c	n ^c	j	j	j	j	j	j	j
POLLUX ^b											
1. Datenschnitt (07.03.2016)	j	j	j	j	j	j	j	n	j	j	j
2. Datenschnitt (30.06.2016)	j	n ^c	n ^c	n ^c	j	j ^d	j	n	j	n	n
<p>a: In der Studie CASTOR wurde Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason verglichen.</p> <p>b: In der Studie POLLUX wurde Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen.</p> <p>c: keine Daten vorhanden</p> <p>d: Es liegen Daten für den Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vor, nicht jedoch für den Abbruch irgendeiner der Wirkstoffkomponenten.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Module 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; j: ja, PT: bevorzugter Begriff; n: nein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

Die für die eingeschlossenen Endpunkte verfügbaren Daten stammen aus verschiedenen Datenschnitten. Für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU jeweils die Ergebnisse der 1. Datenschnitte vor, für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen Ergebnisse der 2. Datenschnitte.

2.2.3 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte in den relevanten Studien.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm

Studie	Studien- ebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	Periphere sensorische Neuropathie (PT)	Febrile Neutropenie (PT)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)
CASTOR ^a	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	H ^d	H ^{c, d}	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d
POLLUX ^b	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	H ^d	H ^{c, d}	H ^d	- ^e	H ^d	H ^d	H ^d

a: In der Studie CASTOR wurde Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason verglichen
b: In der Studie POLLUX wurde Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen
c: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; zusätzlich außer für Abbruch wegen UE: deutliche Unterschiede im Fragebogenrücklauf bei potenziell informativer Zensierung
d: potenziell informative Zensierung bei Therapieabbruch aufgrund Progress (CASTOR: Therapieabbruch aufgrund Progress zum 2. Datenschnitt von 33,3 % [Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason] und 25,3 % [Kontrolle] und mediane Behandlungsdauern bis zum 2. Datenschnitt 11,1 Monate [Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason] und 5,2 [Kontrolle] Monaten) (POLLUX: Therapieabbruch aufgrund Progress zum 1. Datenschnitt: 14 % [Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason] und 34 % [Kontrolle]) in Verbindung mit medianen Behandlungsdauern zum 2. Datenschnitt von 16,61 Monaten [Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason] und 14,65 Monaten [Kontrolle])
e: keine Daten vorhanden
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wird in beiden Studien als niedrig eingeschätzt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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

Studien als hoch eingestuft. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ebenfalls als hoch ein. In beiden Studien wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4), Abbruch wegen UE und für die spezifischen UE wegen potenziell informativer Zensierung ebenfalls als hoch eingeschätzt. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE kommt noch die fehlende Verblindung hinzu. Der pU schätzt alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen als potenziell hoch verzerrt ein.

2.2.4 Ergebnisse

Tabelle 7 und Tabelle 8 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für die Metaanalysen wurden Modelle mit festen Effekten gewählt. Das Design der Studien war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- und Kontrolltherapie sehr ähnlich, und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Die Abbildungen der Metaanalysen befinden sich in Anhang A. Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie CASTOR findet sich in Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UE in der Studie CASTOR sind in Anhang C dargestellt. Kaplan-Meier-Kurve und Ergebnisse zu häufigen UE in der Studie POLLUX sind bereits in der Dossierbewertung A17-40 [1] dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm

Endpunktkategorie Studie Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm HR [95 %-KI] ^a ; 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 (%)	
Mortalität (2. Datenschnitt 30.06.2016)					
Gesamtüberleben					
CASTOR ^c	251	n. e. 37 (14,7)	247	n. e. 58 (23,5)	0,63 [0,42; 0,96]; 0,029 ^b
POLLUX ^d	286	n. e. 40 (14,0)	283	n. e. 56 (19,8)	0,63 [0,42; 0,95]; 0,027 ^b
Gesamt					0,63 [0,47; 0,84]; 0,002 ^e
Morbidität (1. Datenschnitt – CASTOR: 11.01.2016, POLLUX: 07.03.2016)					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Verschlechterung ≥ 7 Punkte					
CASTOR ^c	251	2,8 [k. A.] 142 (56,6)	247	2,9 [k. A.] 136 (55,1)	1,00 [0,79; 1,28]; 0,981
POLLUX ^d	286	3,8 [k. A.] 170 (59,4)	283	3,7 [k. A.] 166 (58,7)	0,97 [0,78; 1,21]; 0,780
Gesamt					0,98 [0,84; 1,16]; 0,841 ^e
Verschlechterung ≥ 10 Punkte					
CASTOR ^c	251	3,5 [k. A.] 127 (50,6)	247	3,5 [k. A.] 121 (49,0)	0,97 [0,75; 1,25]; 0,796
POLLUX ^d	286	4,9 [k. A.] 152 (53,1)	283	4,7 [k. A.] 149 (52,7)	0,97 [0,77; 1,21]; 0,759
Gesamt					0,97 [0,82; 1,15]; 0,724 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Studie Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
Fatigue					
CASTOR ^c	251	1,6 [k. A.] 166 (66,1)	247	2,1 [k. A.] 146 (59,1)	1,11 [0,88; 1,39]; 0,389
POLLUX ^d	286	1,9 [k. A.] 186 (65,0)	283	2,0 [k. A.] 181 (64,0)	1,11 [0,90; 1,36]; 0,341
Gesamt					1,11 [0,95; 1,29]; 0,182 ^e
Übelkeit / Erbrechen					
CASTOR ^c	251	7,3 [k. A.] 99 (39,4)	247	k. A. 74 (30,0)	1,22 [0,90; 1,66]; 0,195
POLLUX ^d	286	13,9 [k. A.] 117 (40,9)	283	10,3 [k. A.] 121 (42,8)	0,86 [0,66; 1,11]; 0,249
Gesamt					1,0 [0,82; 1,21]; 0,966 ^e
Schmerzen					
CASTOR ^c	251	3,5 [k. A.] 141 (56,2)	247	3,7 [k. A.] 121 (49,0)	1,01 [0,79; 1,29]; 0,954
POLLUX ^d	286	5,6 [k. A.] 143 (50,0)	283	5,6 [k. A.] 159 (56,2)	0,89 [0,70; 1,11]; 0,298
Gesamt					0,94 [0,80; 1,12]; 0,505 ^e
Dyspnoe					
CASTOR ^c	251	3,5 [k. A.] 131 (52,2)	247	2,9 [k. A.] 125 (50,6)	0,93 [0,73; 1,19]; 0,571
POLLUX ^d	286	5,5 [k. A.] 152 (53,1)	283	5,7 [k. A.] 147 (51,9)	1,06 [0,84; 1,34]; 0,607
Gesamt					1,00 [0,84; 1,18]; 0,961 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Studie Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Schlaflosigkeit					
CASTOR ^c	251	2,4 [k. A.] 134 (53,4)	247	2,9 [k. A.] 117 (47,4)	1,05 [0,81; 1,34]; 0,731
POLLUX ^d	286	6,6 [k. A.] 144 (50,3)	283	3,7 [k. A.] 157 (55,5)	0,80 [0,63; 1,00]; 0,052
Gesamt					0,91 [0,76; 1,07]; 0,255 ^e
Appetitlosigkeit					
CASTOR ^c	251	5,0 [k. A.] 119 (47,4)	247	5,9 [k. A.] 97 (39,3)	1,10 [0,83; 1,44]; 0,510
POLLUX ^d	286	7,2 [k. A.] 141 (49,3)	283	10,2 [k. A.] 128 (45,2)	1,08 [0,85; 1,38]; 0,536
Gesamt					1,09 [0,90; 1,31]; 0,370 ^e
Obstipation					
CASTOR ^c	251	k. A. 99 (39,4)	247	7,3 [k. A.] 93 (37,7)	1,00 [0,75; 1,33]; 0,986
POLLUX ^d	286	4,7 [k. A.] 145 (50,7)	283	3,3 [k. A.] 157 (55,5)	0,87 [0,69; 1,10]; 0,242
Gesamt					0,92 [0,77; 1,10]; 0,364 ^e
Diarrhö					
CASTOR ^c	251	5,7 [k. A.] 113 (45,0)	247	6,9 [k. A.] 90 (36,4)	1,12 [0,84; 1,49]; 0,436
POLLUX ^d	286	5,6 [k. A.] 159 (55,6)	283	5,7 [k. A.] 152 (53,7)	1,00 [0,79; 1,25]; 0,968
Gesamt					1,05 [0,87; 1,25]; 0,628 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Studie Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt – CASTOR: 11.01.2016, POLLUX: 07.03.2016)					
EORTC QLQ-C30 Funktionskalen (Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
allgemeiner Gesundheitszustand					
CASTOR ^c	251	3,5 [k. A.] 123 (49,0)	247	3,7 [k. A.] 122 (49,4)	0,94 [0,73; 1,21]; 0,625
POLLUX ^d	286	4,7 [k. A.] 153 (53,5)	283	4,7 [k. A.] 155 (54,8)	0,96 [0,76; 1,20]; 0,701
Gesamt					0,95 [0,80; 1,13]; 0,561 ^e
körperliche Funktion					
CASTOR ^c	251	4,3 [k. A.] 129 (51,4)	247	4,2 [k. A.] 118 (47,8)	0,93 [0,72; 1,20]; 0,576
POLLUX ^d	286	5,9 [k. A.] 147 (51,4)	283	7,5 [k. A.] 136 (48,1)	1,09 [0,86; 1,38]; 0,484
Gesamt					1,01 [0,85; 1,20]; 0,884 ^e
Rollenfunktion					
CASTOR ^c	251	2,3 [k. A.] 152 (60,6)	247	2,8 [k. A.] 133 (53,8)	1,17 [0,93; 1,49]; 0,188
POLLUX ^d	286	3,7 [k. A.] 171 (59,8)	283	3,1 [k. A.] 169 (59,7)	0,92 [0,74; 1,14]; 0,446
Gesamt					1,03 [0,88; 1,20]; 0,745 ^e
emotionale Funktion					
CASTOR ^c	251	5,7 [k. A.] 113 (45,0)	247	4,4 [k. A.] 113 (45,7)	0,82 [0,63; 1,08]; 0,151
POLLUX ^d	286	6,6 [k. A.] 136 (47,6)	283	7,8 [k. A.] 134 (47,3)	1,04 [0,82; 1,32]; 0,753
Gesamt					0,94 [0,78; 1,12]; 0,476 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Studie Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
soziale Funktion					
CASTOR ^c	251	3,0 [k. A.] 152 (60,6)	247	3,0 [k. A.] 129 (52,2)	1,11 [0,87; 1,41]; 0,390
POLLUX ^d	286	3,8 [k. A.] 161 (56,3)	283	2,9 [k. A.] 175 (61,8)	0,80 [0,64; 0,995]; 0,045
Gesamt					0,93 [0,79; 1,09]; 0,373 ^e
kognitive Funktion					
CASTOR ^c	251	3,5 [k. A.] 142 (56,6)	247	3,4 [k. A.] 125 (50,6)	0,95 [0,74; 1,22]; 0,690
POLLUX ^d	286	4,9 [k. A.] 159 (55,6)	283	4,6 [k. A.] 162 (57,2)	0,93 [0,74; 1,16]; 0,505
Gesamt					0,94 [0,79; 1,11]; 0,460
<p>a: Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen und stratifiziert nach den Faktoren ISS (I, II oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und Vortherapie mit Bortezomib bzw. Lenalidomid (nein vs. ja)</p> <p>b: p-Wert berechnet mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS (I, II oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und Vortherapie mit Bortezomib (nein vs. ja)</p> <p>c: In der Studie CASTOR wurde Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason verglichen.</p> <p>d: In der Studie POLLUX wurde Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen.</p> <p>e: Eigene Berechnung (Modell mit festen Effekten)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Tabelle 8: Ergebnisse (Nebenwirkungen) (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm HR [95 %-KI] ^a ; 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 (%)		
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 30.06.2016)						
UE						
CASTOR ^b	243	k. A. 240 (98,8)	237	k. A. 226 (95,4)	–	
POLLUX ^c	283	k. A. 279 (98,6)	281	k. A. 274 (97,5)	–	
SUE						
CASTOR ^b	243	14,1 [k. A.] 118 (48,6)	237	n. e. [k. A.] 81 (34,2)	1,24 ^d [0,92; 1,65]; 0,153	
POLLUX ^c	283	14,3 [k. A.] 153 (54,1)	281	16,8 [k. A.] 126 (44,8)	1,14 ^d [0,90; 1,44]; 0,290	
Gesamt					1,18 [0,98; 1,42]; 0,079 ^e	
Abbruch wegen UE (aller Wirkstoffkomponenten)						
CASTOR ^b	243	– 22 (9,1)	237	– 22 (9,3)	RR: 0,98 [0,56; 1,71]; > 0,999 ^f	
POLLUX ^c	283	– 24 (8,5)	281	n. e. 24 (8,5)	RR: 0,99 [0,58; 1,71]; > 0,999 ^f	
Gesamt					0,98 [0,67; 1,45]; 0,937 ^e	
Abbruch wegen UE (irgendeiner Wirkstoff- komponente)						
CASTOR ^b	243	– 40 (16,5)	237	– 39 (16,5)	RR: 1,00 [0,67; 1,50] ^g ; > 0,999 ^f	
POLLUX ^c		keine Daten verfügbar				
Gesamt						

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse (Nebenwirkungen) (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
schwere UE (CTCAE Grad 3–4)					
CASTOR ^b	243	1,2 [k. A.] 193 (79,4)	237	1,9 [k. A.] 149 (62,9)	1,42 ^d [1,14; 1,77]; 0,002
POLLUX ^c	283	1,0 [k. A.] 235 (83,0)	281	3,4 [k. A.] 210 (74,7)	1,39 [1,15; 1,68]; < 0,001
Gesamt					1,40 [1,22; 1,62]; < 0,001 ^e
Spezifische UE					
febrile Neutropenie					
CASTOR ^b	243	k. A. 4 (1,6)	237	k. A. 1 (0,4)	3,93 [0,44; 35,24]; 0,221
POLLUX ^c	283	k. A. 16 (5,7)	281	k. A. 7 (2,5)	2,11 [0,87; 5,13]; 0,100
Gesamt					2,30 [1,01; 5,25]; 0,047 ^e
periphere sensorische Neuropathie					
CASTOR ^b	243	5,6 [k. A.] 120 (49,4)	237	7,5 [k. A.] 90 (38,0)	1,18 ^d [0,89; 1,55]; 0,251
POLLUX ^c		keine Daten verfügbar			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
CASTOR ^b	243	3,75 [k. A.] 155 (63,8)	237	k. A. 111 (46,8)	1,38 [1,08; 1,77] 0,012
POLLUX ^c	283	1,28 [k. A.] 220 (77,7)	281	6,37 [k. A.] 174 (61,9)	1,59 [1,29; 1,94]; < 0,001
Gesamt					1,50 [1,28; 1,76]; < 0,001 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse (Nebenwirkungen) (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
CASTOR ^b	243	3,5 [k. A.] 137 (56,4)	237	k. A. 78 (32,9)	2,12 [1,58; 2,84]; < 0,001
POLLUX ^c	283	2,56 [k. A.] 176 (62,2)	281	k. A. 118 (42,0)	1,94 [1,52; 2,47]; < 0,001
Gesamt					2,01 [1,67; 2,42]; < 0,001 ^e
<p>a: Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen und stratifiziert nach den Faktoren ISS (I, II oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und Vortherapie mit Bortezomib bzw. Lenalidomid (nein vs. ja)</p> <p>b: In der Studie CASTOR wurde Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason verglichen.</p> <p>c: In der Studie POLLUX wurde Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen.</p> <p>d: Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren</p> <p>e: Eigene Berechnung (Metaanalyse: Modell mit festen Effekten)</p> <p>f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])</p> <p>g: eigene Berechnung, asymptotisch.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Aufgrund der metaanalytischen Zusammenfassung zweier Studien mit endpunktübergreifend geringem Verzerrungspotenzial ist grundsätzlich die Ableitung von Belegen, z. B. für einen Zusatznutzen von Daratumumab, möglich.

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der VAS des EQ-5D erhoben. Es zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

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

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE (sowohl aller als auch irgendeiner Wirkstoffkomponente) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für den Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial in beiden Studien als hoch eingeschätzt. Für die Studie CASTOR wird dennoch eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Der Grund ist, dass die meisten Ereignisse zu diesem Endpunkt sehr früh im Studienverlauf auftraten. Therapieabbrüche aufgrund von Progression der Grunderkrankung traten dagegen erst sehr viel später im Studienverlauf in relevantem Umfang auf (siehe Abbildung 25 und Abbildung 26). Der Effekt wird im Wesentlichen durch die frühen Ereignisse bestimmt und durch die später auftretenden Progressionsereignisse nicht infrage gestellt. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Spezifische UE

Für die Endpunkte febrile Neutropenie und periphere sensorische Neuropathie zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Endpunkte weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.2.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- ethnische Herkunft (kaukasisch / asiatisch / andere)
- ISS-Stadium (Stadium I / Stadium II / Stadium III)
- Anzahl der Vortherapien

In den beiden Studien zeigen sich uneinheitliche Ergebnisse zu Effektmodifikationen, deswegen sind metaanalytische Auswertungen der beiden Studien erforderlich. Der pU legte in seinem Dossier Interaktionstests auf Basis von Metaanalysen der Studien POLLUX und

CASTOR nicht vor. Deswegen können für die vorliegende Bewertung Subgruppenergebnisse nicht herangezogen werden.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2 dargestellten Ergebnissen wird in der nachfolgenden Tabelle 9 das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt.

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason bzw. Lenalidomid + Dexamethason vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität (2. Datenschnitt 30.06.2016)		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,63 [0,47; 0,84]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität (1. Datenschnitt 11.01.2016)		
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		
Verschlechterung ≥ 7 Punkte	Median: 2,8–3,8 vs. 2,9–3,7 ^c Monate HR: 0,98 [0,84; 1,16]; p = 0,841	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung ≥ 10 Punkte	Median: 3,5–4,9 vs. 3,5–4,7 ^c Monate HR: 0,97 [0,82; 1,15]; p = 0,724	
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	Median: 1,6–1,9 vs. 2,0–2,1 ^c Monate HR: 1,11 [0,95; 1,29]; p = 0,182	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit / Erbrechen	Median: 7,3–13,9 vs. k. A.–10,3 ^c Monate HR: 1,0 [0,82; 1,21]; p = 0,966	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 3,5–5,6 vs. 3,7–5,6 ^c Monate HR: 0,94 [0,80; 1,12]; p = 0,505	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 3,5–5,5 vs. 2,9–5,7 ^c Monate HR: 1,00 [0,84; 1,18]; p = 0,961	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 2,4–6,6 vs. 2,9–3,7 ^c Monate HR: 0,91 [0,76; 1,07]; p = 0,255	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	Median: 5,0–7,2 vs. 5,9–10,2 ^c Monate HR: 1,09 [0,90; 1,31]; p = 0,370	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Median: k. A.–4,7 vs. 3,3–7,3 ^c Monate HR: 0,92 [0,77; 1,10] p = 0,364	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: 5,6–5,7 vs. 5,7–6,9 ^c Monate HR: 1,05 [0,87; 1,25]; p = 0,628	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 11.01.2016)		
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen (Verschlechterung ≥ 10 Punkte)		
allgemeiner Gesundheitszustand	Median: 3,5–4,7 vs. 3,7–4,7 ^c Monate HR: 0,95 [0,80; 1,13]; p = 0,561	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 4,3–5,9 vs. 4,2–7,5 ^c Monate HR: 1,01 [0,85; 1,20]; p = 0,884	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 2,3–3,7 vs. 2,8–3,1 ^c Monate HR: 1,03 [0,88; 1,20]; p = 0,745	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason bzw. Lenalidomid + Dexamethason vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
emotionale Funktion	Median: 5,7–6,6 vs. 4,4–7,8 ^c Monate HR: 0,94 [0,78; 1,12]; p = 0,476	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 3,0–3,8 vs. 2,9–3,0 ^c Monate HR: 0,93 [0,79; 1,09]; p = 0,373	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 3,5–4,9 vs. 3,4–4,6 ^c Monate HR: 0,94 [0,79; 1,11]; p = 0,460	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 14,1–14,3 vs. k. A.–16,8 ^c Monate HR: 1,18 [0,98; 1,42]; p = 0,079	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE (aller Wirkstoff-komponenten)	8,5–9,1 % vs. 8,5–9,3 % ^c RR: 0,98 [0,67; 1,45]; p = 0,937	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE (irgendeiner Wirkstoff- komponente)	16,5 % vs. 16,5 % RR: 1,00 [0,67; 1,50]; p > 0,999 ^d	
schwere UE (CTCAE Grad 3–4)	Median: 1,0–1,2 vs. 1,9–3,4 ^c Monate HR: 1,40 [1,22; 1,62]; p < 0,001 HR: 0,71 [0,62; 0,82] ^e Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 < KI _o ≤ 0,9 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
febrile Neutropenie	Median: k. A. vs. k. A. Monate HR: 2,30 [1,01; 5,25]; p = 0,047 HR: 0,53 [0,19; 0,99] ^e Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^f
periphere sensorische Neuropathie	Median: 5,6 vs. 7,5 Monate HR: 1,18 [0,89; 1,55]; p = 0,251 ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median: 1,28–3,75 vs. k. A.–6,37 ^c Monate HR: 1,50 [1,28; 1,76]; p < 0,001 HR: 0,67 [0,57; 0,78] ^e Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason bzw. Lenalidomid + Dexamethason vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Median: 2,56–3,5 vs. k. A.–k. A. ^c Monate HR: 2,01 [1,67; 2,42]; p < 0,001 HR: 0,50 [0,41; 0,60] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) c: minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d: das Ergebnis beruht auf nur einer Studie e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f: das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 10 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason bzw. Lenalidomid + Dexamethason vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UE (CTCAE Grad 3–4): Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dem gegenüber stehen auf der Seite der negativen Effekte ein Beleg und 2 Hinweise auf einen höheren Schaden, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich. In der Gesamtschau wird durch die negativen Effekte das Ausmaß des Zusatznutzens reduziert. Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason bzw. Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason bzw. Lenalidomid + Dexamethason.

2.3.3 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie CASTOR

Janssen Research & Development (2014). Phase 3 study comparing daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma: study 54767414MMY3004; clinical protocol [unveröffentlicht].

Janssen Research & Development (2016). Daratumumab treatment for patients with multiple myeloma who received at least one prior therapy: 120-day safety update [unveröffentlicht].

Janssen Research & Development (2016). Phase 3 study comparing daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma: study 54767414MMY3004; clinical study report [unveröffentlicht].

Janssen Research & Development (2016). Phase 3 study comparing daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma: study 54767414MMY3004; documentation of statistical methods and interim analysis plans [unveröffentlicht].

Janssen Research & Development (2017, 13.12.2017). "Addition of daratumumab to combination of bortezomib and dexamethasone in participants with relapsed or refractory multiple myeloma: study details." from <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134>. Allocation: Randomized|Intervention Model: Parallel Assignment|Masking: No masking|Primary Purpose: Treatment

Janssen-Cilag (2017). Zusatzanalysen der Studien 54767414MMY3003 POLLUX und 54767414MMY3004 CASTOR [unveröffentlicht].

Janssen-Cilag International (2014). "Phase 3 study comparing daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma." from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000255-85.

Janssen-Cilag International (2017). "Phase 3 study comparing daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma." from <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.

Palumbo, A., et al. (2016). "Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma." *N Engl J Med* 375(8): 754-766.

Studie POLLUX

Siehe Dossierbewertung A17-40 [1].

3 Zusammenfassung

Durch die Bewertung der Studie CASTOR und die metaanalytische Betrachtung der Studien CASTOR und POLLUX ändert sich die Aussage zum Zusatznutzen von Daratumumab aus der Dossierbewertung A17-40 [1] in Fragestellung 1. Die nachfolgende Tabelle 11 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Daratumumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A17-40 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 11: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^c	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
2	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^d	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A17-40 sind fett markiert
c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht.
d: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.
e: Umfasst auch BSC, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
PI: Proteasom-inhibitor; IMiD: Immunmodulator

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4 Literatur

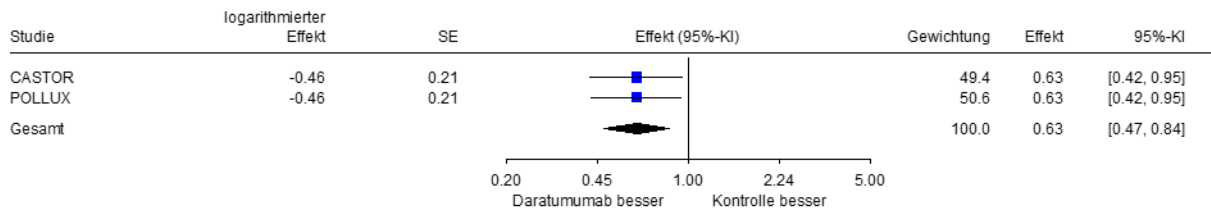
Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-40 [online]. 13.11.2017 [Zugriff: 10.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 562). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-40_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 11.09.2017 [Zugriff: 12.12.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/307/#tab/dossier>.
3. Janssen-Cilag. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 562: Daratumumab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-40. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/307/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Daratumumab: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenographisches Wortprotokoll [online]. 08.01.2018 [Zugriff: 15.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-307/2018_01_08_Wortprotokoll_Daratumumab_D-310.pdf.
5. Janssen-Cilag International. Fachinformation VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand Januar 2016). 2016.
6. 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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

Anhang A – Abbildungen der Metaanalysen

Daratumumab vs. Kontrolle -
Gesamtüberleben

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

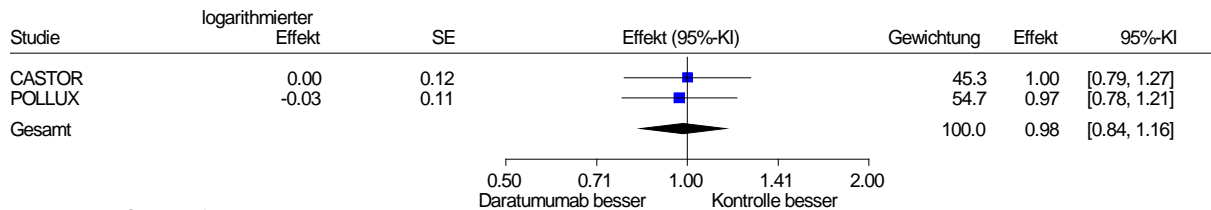


Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=1.000$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-3.12, $p=0.002$

Abbildung 1: Metaanalyse, Gesamtmortalität, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

Daratumumab vs. Kontrolle -
EQ5D - Verschlechterung um min. 7 Punkte

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

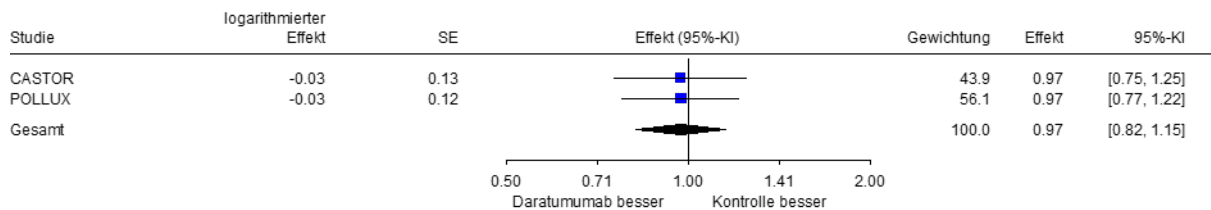


Heterogenität: $Q=0.03$, $df=1$, $p=0.855$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.20, $p=0.841$

Abbildung 2: Metaanalyse, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Verschlechterung um mindestens 7 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

Daratumumab vs. Kontrolle -
EQ5D - Verschlechterung um min. 10 Punkte

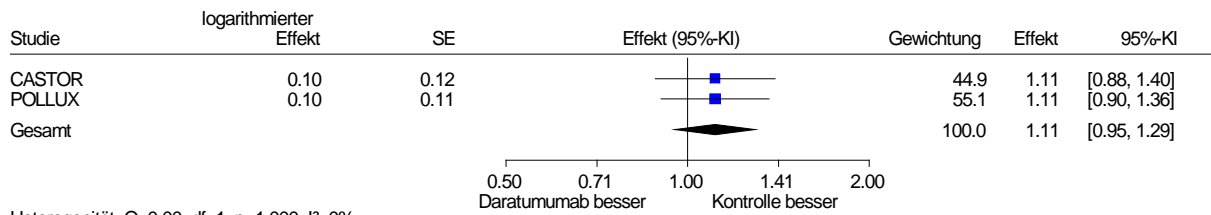
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=1.000$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.35, $p=0.724$

Abbildung 3: Metaanalyse, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

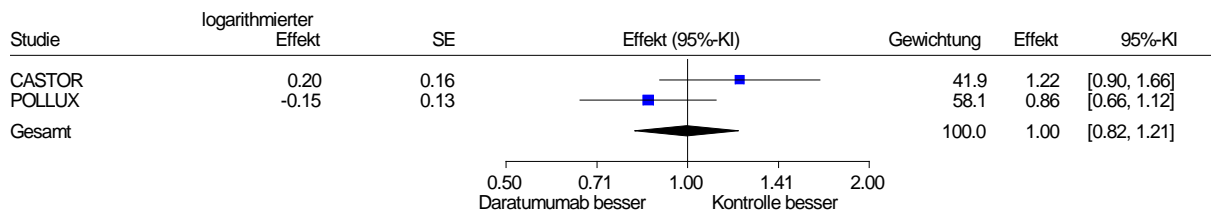
Daratumumab vs. Kontrolle -
 Fatigue - Verschlechterung um min. 10 Punkte
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=1.000$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.34, $p=0.182$

Abbildung 4: Metaanalyse, Symptomatik: Fatigue, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

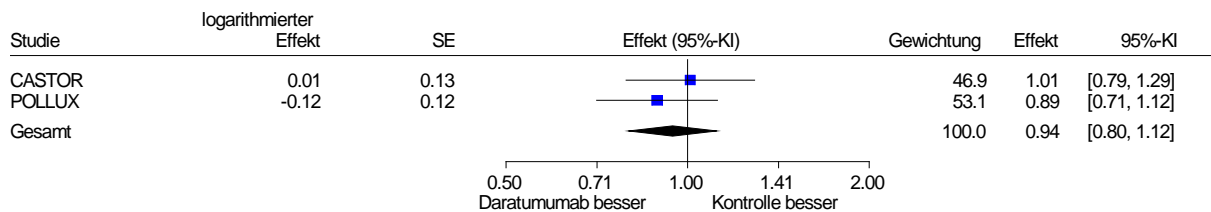
Daratumumab vs. Kontrolle -
 Übelkeit - Verschlechterung um min. 10 Punkte
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.91$, $df=1$, $p=0.088$, $I^2=65.7\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.04, $p=0.966$

Abbildung 5: Metaanalyse, Symptomatik: Übelkeit und Erbrechen, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

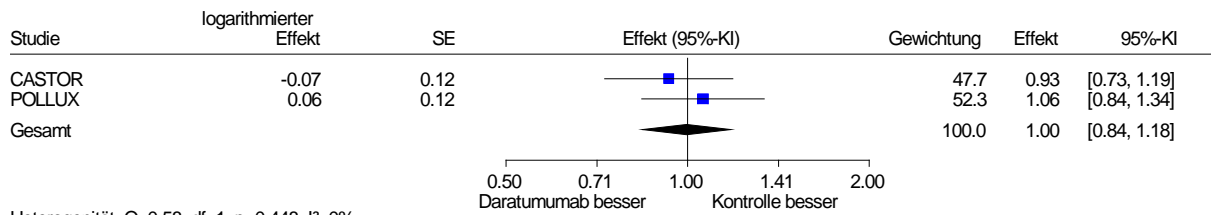
Daratumumab vs. Kontrolle -
 Schmerz - Verschlechterung um min. 10 Punkte
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.54$, $df=1$, $p=0.461$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.67, $p=0.505$

Abbildung 6: Metaanalyse, Symptomatik: Schmerz, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

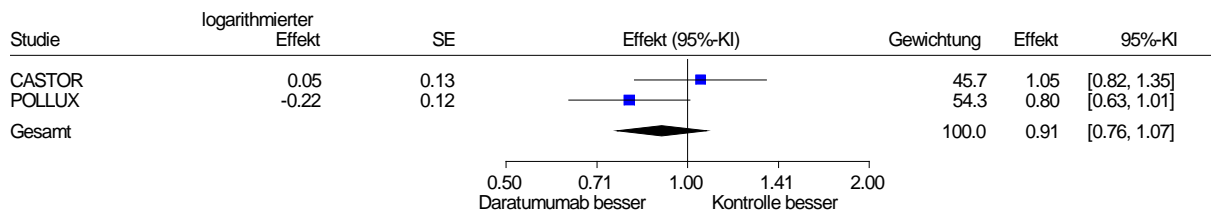
Daratumumab vs. Kontrolle -
Dyspnoe - Verschlechterung um min. 10 Punkte
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.58$, $df=1$, $p=0.448$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.05$, $p=0.961$

Abbildung 7: Metaanalyse, Symptomatik: Dyspnoe, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

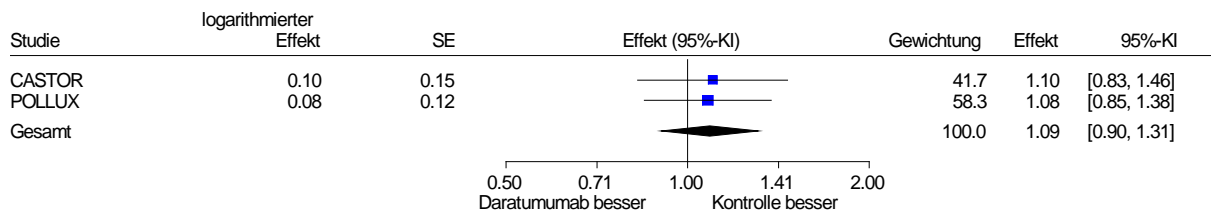
Daratumumab vs. Kontrolle -
Schlaflosigkeit - Verschlechterung um min. 10 Punkte
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.43$, $df=1$, $p=0.119$, $I^2=58.9\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.14$, $p=0.255$

Abbildung 8: Metaanalyse, Symptomatik: Schlaflosigkeit, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

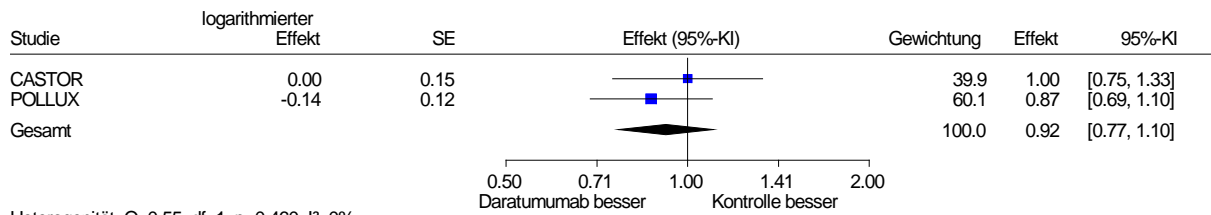
Daratumumab vs. Kontrolle -
Appetitlosigkeit - Verschlechterung um min. 10 Punkte
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.924$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.90$, $p=0.370$

Abbildung 9: Metaanalyse, Symptomatik: Appetitlosigkeit, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

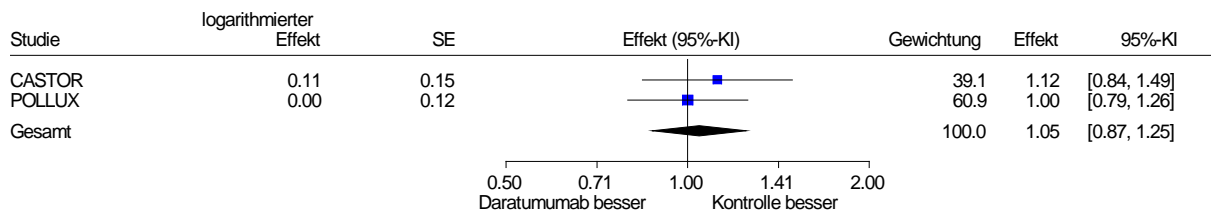
Daratumumab vs. Kontrolle -
 Obstipation - Verschlechterung um min. 10 Punkte
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.55$, $df=1$, $p=0.460$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.91, $p=0.364$

Abbildung 10: Metaanalyse, Symptomatik: Obstipation, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

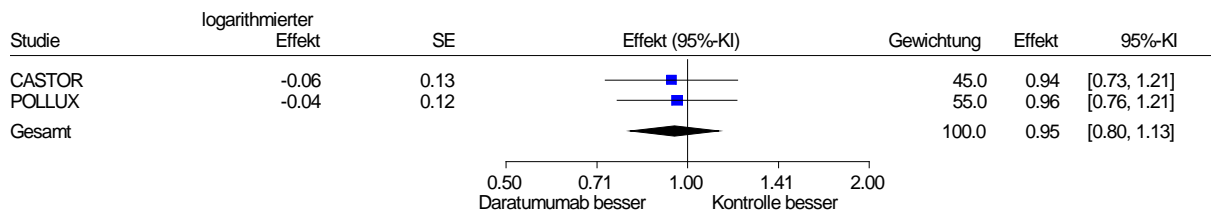
Daratumumab vs. Kontrolle -
 Diarrhö - Verschlechterung um min. 10 Punkte
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.37$, $df=1$, $p=0.545$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.48, $p=0.628$

Abbildung 11: Metaanalyse, Symptomatik: Diarrhö, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

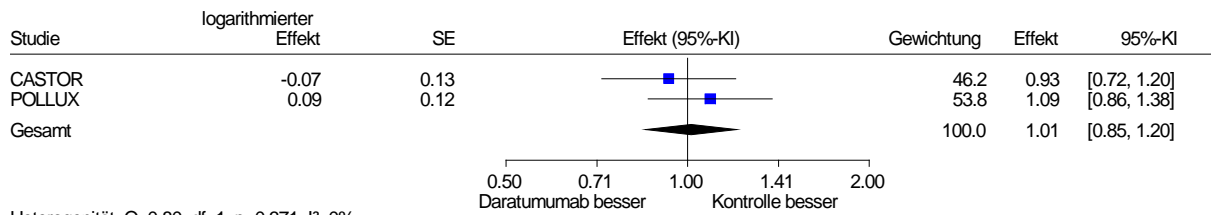
Daratumumab vs. Kontrolle -
 Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung um min. 10 Punkte
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.904$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.58, $p=0.561$

Abbildung 12: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: allgemeiner Gesundheitszustand, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

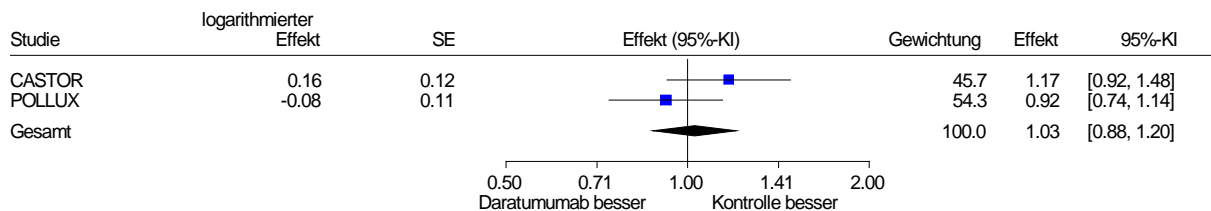
Daratumumab vs. Kontrolle -
 Körperliche Funktion - Verschlechterung um min. 10 Punkte
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.80$, $df=1$, $p=0.371$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.15, $p=0.884$

Abbildung 13: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: körperliche Funktion, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

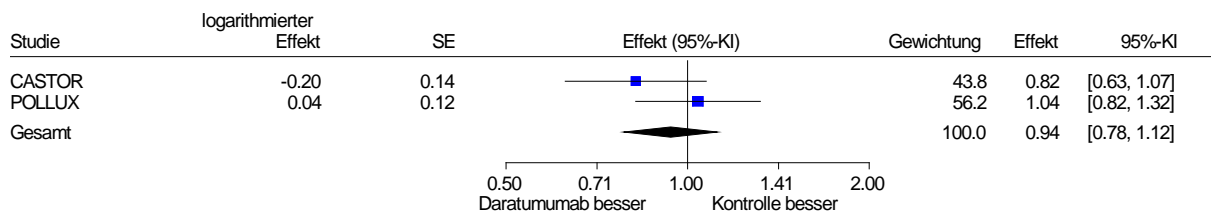
Daratumumab vs. Kontrolle -
 Rollenfunktion - Verschlechterung um min. 10 Punkte
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.17$, $df=1$, $p=0.141$, $I^2=53.9\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.32, $p=0.745$

Abbildung 14: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: Rollenfunktion, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

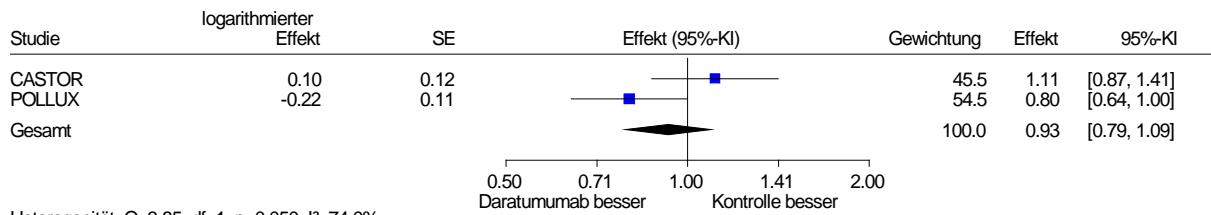
Daratumumab vs. Kontrolle -
 Emotionale Funktion - Verschlechterung um min. 10 Punkte
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.68$, $df=1$, $p=0.195$, $I^2=40.4\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.71, $p=0.476$

Abbildung 15: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: emotionale Funktion, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

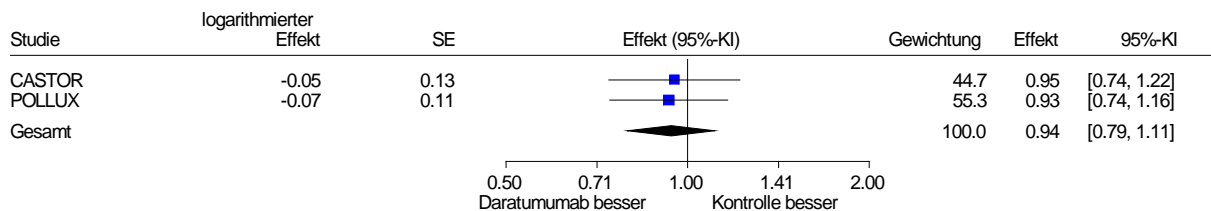
Daratumumab vs. Kontrolle -
Soziale Funktion - Verschlechterung um min. 10 Punkte
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=3.85$, $df=1$, $p=0.050$, $I^2=74.0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.89, $p=0.373$

Abbildung 16: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: soziale Funktion, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

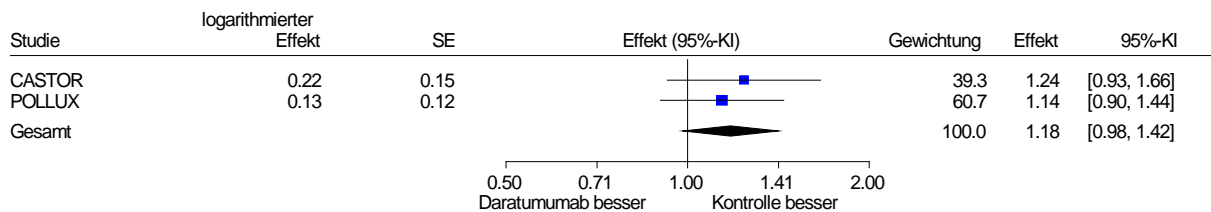
Daratumumab vs. Kontrolle -
Kognitive Funktion - Verschlechterung um min. 10 Punkte
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.901$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.74, $p=0.460$

Abbildung 17: Metaanalyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität: kognitive Funktion, Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

Daratumumab vs. Kontrolle -
SUE
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.19$, $df=1$, $p=0.660$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.76, $p=0.079$

Abbildung 18: Metaanalyse, schwere unerwünschte Ereignisse, Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

Daratumumab vs. Kontrolle -
Abbruch wegen UE
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

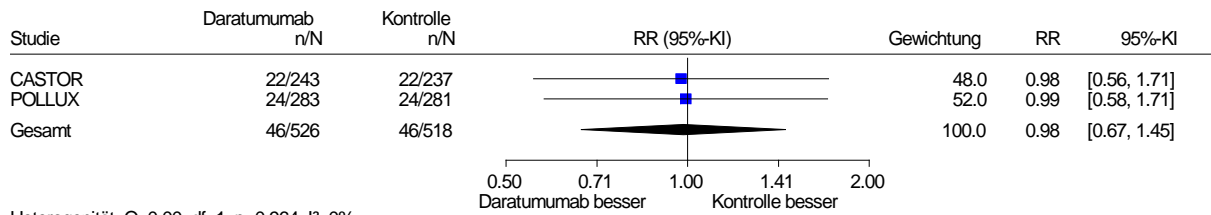


Abbildung 19: Metaanalyse, Abbruch wegen UE (aller Wirkstoffkomponenten), Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: RR

Daratumumab vs. Kontrolle -
Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

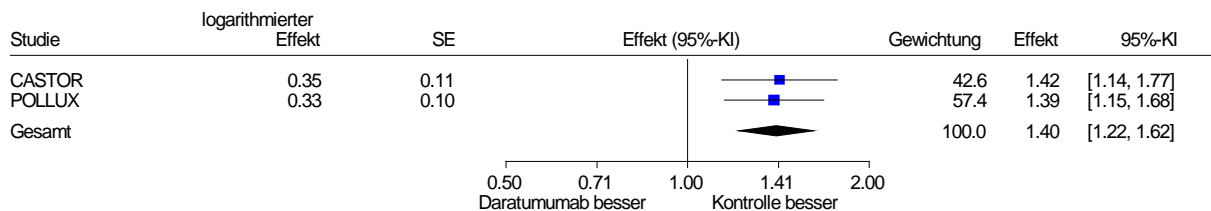


Abbildung 20: Metaanalyse, schwere UE (CTCAE Grad 3–4], Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

Daratumumab vs. Kontrolle -
Febrile Neutropenie
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

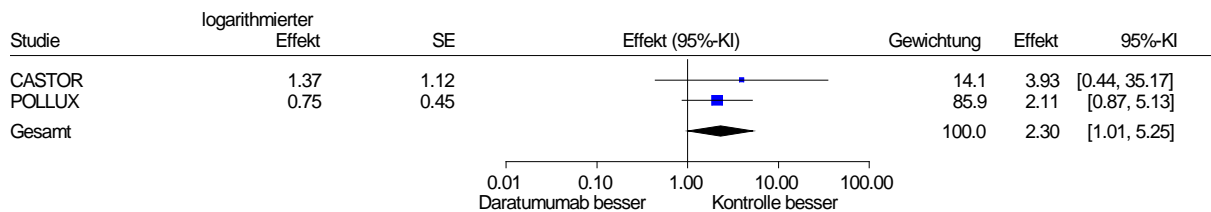
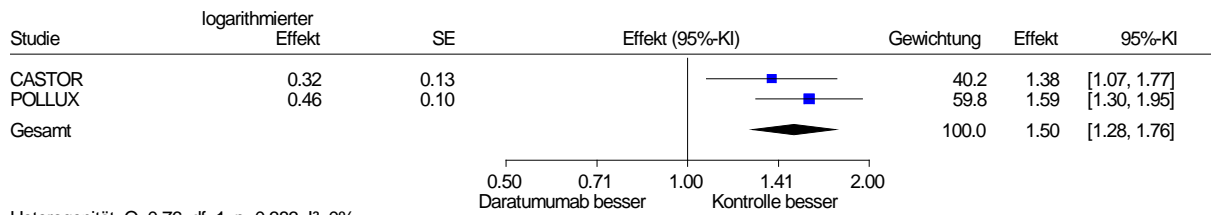


Abbildung 21: Metaanalyse, febrile Neutropenien (PT), Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

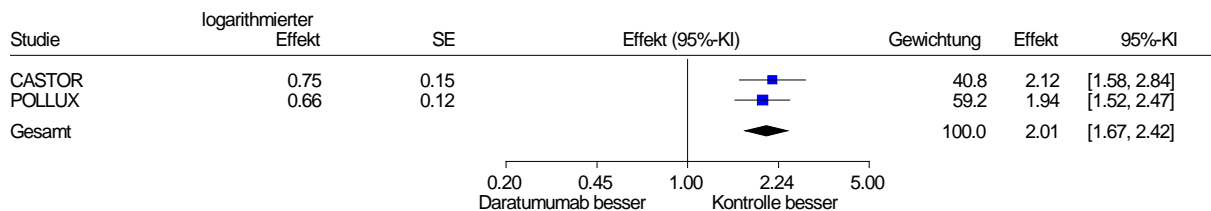
Daratumumab vs. Kontrolle -
 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.76$, $df=1$, $p=0.383$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=5.05, $p<0.001$

Abbildung 22: Metaanalyse, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

Daratumumab vs. Kontrolle -
 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.21$, $df=1$, $p=0.651$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=7.33, $p<0.001$

Abbildung 23: Metaanalyse, Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und des Mediastinums (SOC), Daratumumab vs. Kontrolle; Effektschätzer: HR

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurve zu Ergebnissen der Studie CASTOR

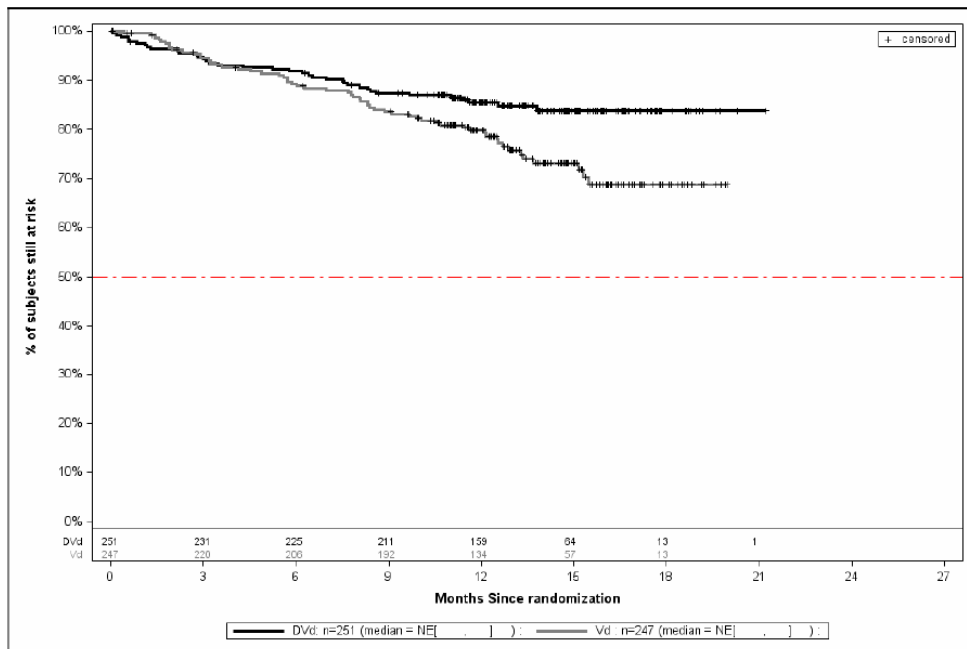


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie CASTOR zum 2. Datenschnitt (30.06.2016)

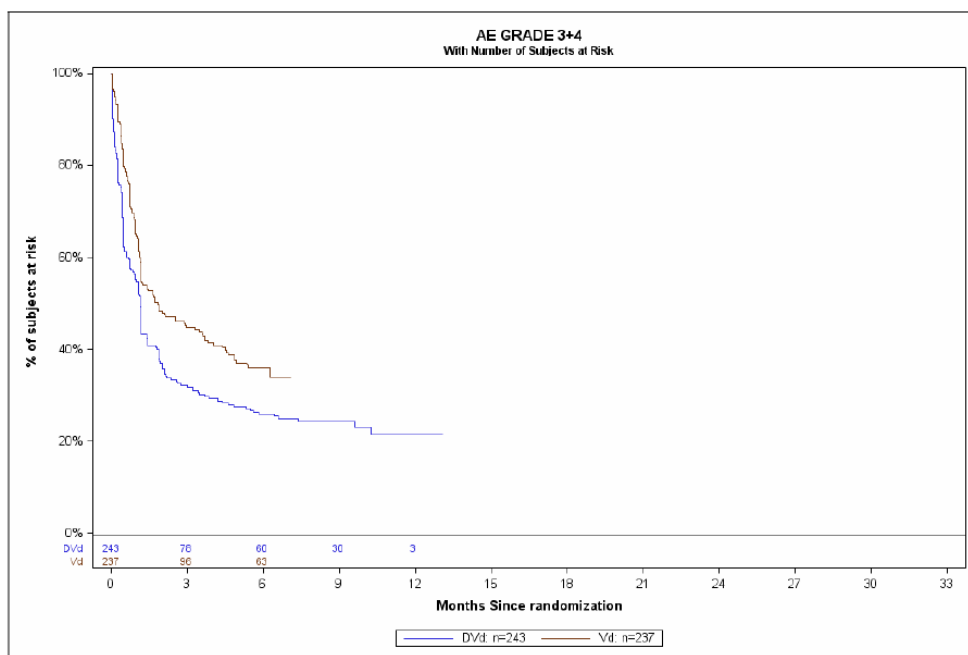


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad 3–4) aus der Studie CASTOR zum 1. Datenschnitt (11.01.2016)

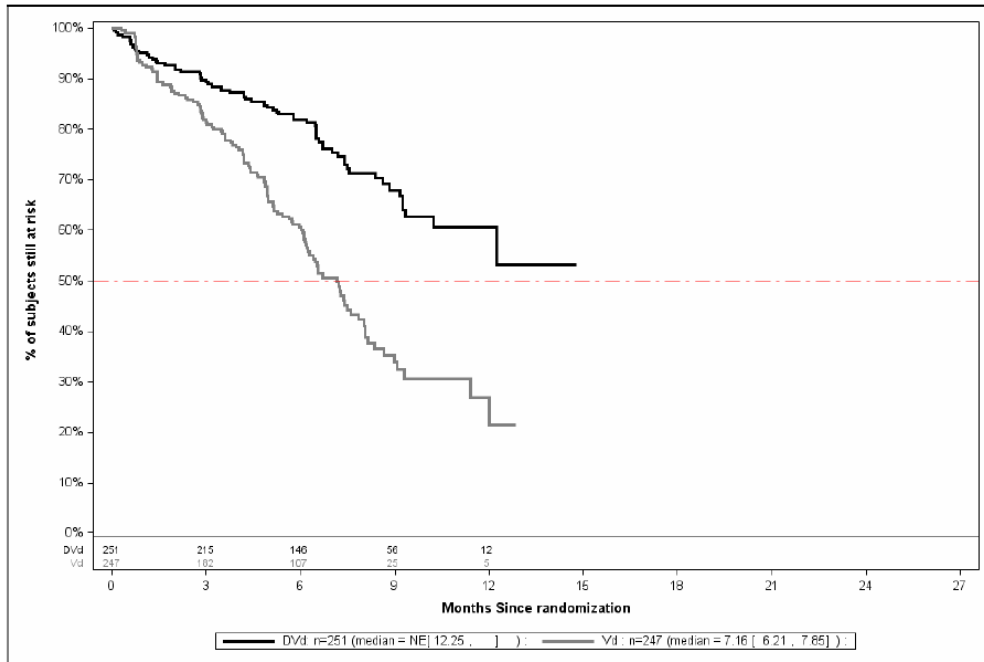


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben aus der Studie CASTOR zum 1. Datenschnitt (11.01.2016)

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie CASTOR

Tabelle 12: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 243	Bortezomib + Dexamethason N = 237
CASTOR		
Gesamtrate UE (2. Datenschnitt: 30.06.2016)	240 (98,8)	226 (95,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	177 (72,8)	129 (54,4)
Infektion der oberen Atemwege	72 (29,6)	43 (18,1)
Bronchitis	32 (13,2)	15 (6,3)
Pneumonie	33 (13,6)	28 (11,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	155 (63,8)	111 (46,8)
Diarrhoe	83 (34,2)	53 (22,4)
Obstipation	52 (21,4)	38 (16,0)
Uebelkeit	34 (14,0)	27 (11,4)
Erbrechen	27 (11,1)	9 (3,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	165 (67,9)	137 (57,8)
Neutropenie	45 (18,5)	23 (9,7)
Anaemie	67 (27,6)	75 (31,6)
Thrombozytopenie	145 (59,7)	105 (44,3)
Lymphopenie	32 (13,2)	9 (3,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	134 (55,1)	125 (52,7)
Ermuedung	53 (21,8)	58 (24,5)
Fieber	42 (17,3)	28 (11,8)
Oedem peripher	44 (18,1)	20 (8,4)
Asthenie	24 (9,9)	37 (15,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	137 (56,4)	78 (32,9)
Husten	66 (27,2)	30 (12,7)
Dyspnoe	45 (18,5)	21 (8,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	124 (51,0)	88 (37,1)
Rueckenschmerzen	44 (18,1)	24 (10,1)
Arthralgie	29 (11,9)	13 (5,5)
Schmerz in einer Extremitaet	26 (10,7)	16 (6,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 243	Bortezomib + Dexamethason N = 237
Erkrankungen des Nervensystems	158 (65,0)	131 (55,3)
Kopfschmerz	27 (11,1)	14 (5,9)
periphere sensorische Neuropathie	120 (49,4)	90 (38,0)
Schwindelgefuehl	25 (10,3)	25 (10,5)
Neuralgie	33 (13,6)	26 (11,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	99 (40,7)	66 (27,8)
Appetit vermindert	26 (10,7)	12 (5,1)
Hypokaliaemie	25 (10,3)	11 (4,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	60 (24,7)	32 (13,5)
Psychiatrische Erkrankungen	71 (29,2)	54 (22,8)
Schlaflosigkeit	42 (17,3)	36 (15,2)
Gefaesserkrankungen	57 (23,5)	33 (13,9)
Untersuchungen	52 (21,4)	23 (9,7)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 13: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 243	Bortezomib + Dexamethason N = 237
CASTOR		
Gesamtrate SUE (2. Datenschnitt: 30.06.2016)	118 (48,6)	81 (34,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (24,3)	44 (18,6)
Pneumonie	21 (8,6)	22 (9,3)
Bronchitis	7 (2,9)	2 (0,8)
Infektion der oberen Atemwege	6 (2,5)	2 (0,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (6,2)	2 (0,8)
Anaemie	8 (3,3)	1 (0,4)
Thrombozytopenie	6 (2,5)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (7,0)	7 (3,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (4,1)	12 (5,1)
Fieber	5 (2,1)	4 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (5,3)	8 (3,4)
Herzerkrankungen	14 (5,8)	5 (2,1)
Vorhofflimmern	6 (2,5)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (4,1)	8 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (4,5)	5 (2,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (3,3)	5 (2,1)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (3,7)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (3,3)	4 (1,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (2,5)	7 (3,0)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 14: Häufige UE CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 243	Bortezomib + Dexamethason N = 237
CASTOR		
Gesamtrate häufige UE CTCAE Grad 3 oder 4 (2. Datenschnitt: 30.06.2016)	193 (79,4)	149 (62,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	132 (54,3)	95 (40,1)
Neutropenie	32 (13,2)	11 (4,6)
Anaemie	36 (14,8)	38 (16,0)
Thrombozytopenie	110 (45,3)	78 (32,9)
Lymphopenie	24 (9,9)	6 (2,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	63 (25,9)	45 (19,0)
Pneumonie	22 (9,1)	23 (9,7)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	34 (14,0)	24 (10,1)
Hyperglykaemie	9 (3,7)	6 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (8,2)	22 (9,3)
Ermuedung	12 (4,9)	8 (3,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (8,2)	9 (3,8)
Diarrhoe	9 (3,7)	3 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	30 (12,3)	11 (4,6)
Dyspnoe	9 (3,7)	2 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	28 (11,5)	25 (10,5)
periphere sensorische Neuropathie	11 (4,5)	16 (6,8)
Gefaesserkrankungen	22 (9,1)	11 (4,6)
Hypertonie	16 (6,6)	2 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	21 (8,6)	13 (5,5)
Herzerkrankungen	11 (4,5)	7 (3,0)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (2,9)	7 (3,0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (3,3)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (3,3)	5 (2,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (3,3)	5 (2,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Häufige UE CTCAE Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen 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 einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 15: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 243	Bortezomib + Dexamethason N = 237
SOC^a		
PT^a		
CASTOR		
Gesamtrate häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (2. Datenschnitt: 30.06.2016)	22 (9,1)	22 (9,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (2,9)	5 (2,1)
Pneumonie	3 (1,2)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,2)	10 (4,2)
periphere sensorische Neuropathie	1 (0,4)	6 (2,5)
Herzerkrankungen	4 (1,6)	2 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (2,1)	1 (0,4)

a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus