

IQWiG-Berichte – Nr. 732

**Daratumumab
(multiples Myelom) –
Addendum zum Auftrag A18-66**

Addendum

Auftrag: A19-16
Version: 1.0
Stand: 28.02.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Daratumumab (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A18-66

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.02.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-16

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:

- Ulrike Seay
- Charlotte Guddat
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Daratumumab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02195479

Keywords: Daratumumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02195479

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse	2
2.1.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studie.....	2
2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	4
2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	14
2.2 Zusammenfassung.....	14
3 Literatur	15
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten (Gesamtpopulation – sofern verfügbar).....	16
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen – Gesamtpopulation	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	3
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	5
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison.....	7
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität – stetig) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison	12
Tabelle 5: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Gesamtpopulation)	26
Tabelle 6: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Gesamtpopulation)	28
Tabelle 7: Häufige UE CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Gesamtpopulation).....	29
Tabelle 8: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch (aller Wirkstoffkomponenten) führten (in der SOC oder im PT bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Gesamtpopulation).....	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017).....	16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	16
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	17
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	17
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	18
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	18
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	19
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	19
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	20
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017).....	20
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	21
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	21
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	22
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	22

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	23
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017).....	23
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE ≥ 3), Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017).....	24
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017).....	24
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Ereignisse (SUEs), Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017).....	25
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathien (UEs), Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
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
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.02.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-66 (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 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet sind, die Studie ALCYONE vorgelegt. Die Studie ALCYONE wurde für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pU legte mit dem Dossier Ergebnisse zu folgenden 3 Datenschnitten für die Studie ALCYONE vor.

- 1. Datenschnitt vom 12.06.2017: präspezifizierte Interimsanalyse
- 2. Datenschnitt vom 12.10.2017: von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) angefordert (120-Tage Sicherheitsdatenschnitt)
- 3. Datenschnitt vom 12.06.2018: nicht präspezifizierter Datenschnitt

Aufgrund der zeitlichen Nähe zur Dossiererstellung erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis des 3. Datenschnitts.

In die Studie ALCYONE wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nicht für eine ASZT geeignet waren. Allerdings haben sich die Kriterien zur Beurteilung einer ASZT-Nichteignung im Studienverlauf geändert. Im Dossier des pU lagen neben den Auswertungen der Gesamtpopulation auch Auswertungen einer post hoc definierten Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) vor. Diese sollte Patientinnen und Patienten umfassen, die nach aktuell geltenden Kriterien als nicht für eine ASZT geeignet angesehen werden könnten. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen, da die Einschätzung einer ASZT-Nichteignung patientenindividuell erfolgen muss und sich post hoc nicht mehr ermitteln lässt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des letzten präspezifizierten Datenschnitts der Studie ALCYONE beauftragt. Es sollen sowohl die Daten der Gesamtpopulation als auch die der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) bewertet werden.

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

In der Nutzenbewertung von Daratumumab [1] wurde der Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, untersucht. Für die Nutzenbewertung wurde die Studie ALCYONE herangezogen. In die Studie wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT infrage kommen, eingeschlossen. Da sich die Kriterien zur Bewertung der Eignung eines Patienten oder einer Patientin für eine ASZT im Studienverlauf geändert haben, ist es möglich, dass in die Studie auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die gemäß aktueller Kriterien für eine ASZT infrage gekommen wären. Neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation legte der pU in seinem Dossier [2] daher auch Ergebnisse einer post hoc-definierten Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) vor, die eine Annäherung an die Population darstellen soll, die nicht für eine ASZT infrage gekommen wäre. Dies wurde anhand der folgenden Kriterien operationalisiert:

- Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder
- Alter 65–69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder
- Alter ≥ 70 Jahre

Die Teilpopulation umfasst 77 % der gesamten Studienpopulation. Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die post hoc-definierte Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht für eine ASZT infrage gekommen wären, unklar ist. Die Einschätzung einer ASZT-Nichteignung muss patientenindividuell erfolgen und lässt sich post hoc nicht mehr ermitteln. In dem vorliegenden Addendum erfolgt in Abschnitt 2.1 auftragsgemäß die Bewertung der Ergebnisse des ersten und präspezifizierten Datenschnitts der Studie ALCYONE vom 12.06.2017 auf Basis der Gesamtpopulation und der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ASZT-Nichteignung entsprechend der Kriterien des pU. In Abschnitt 2.2 werden die Ergebnisse zusammenfassend beschrieben.

2.1 Ergebnisse

2.1.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studie

Eine ausführliche Beschreibung der Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studie ALCYONE, die Charakterisierung der Gesamtpopulation der Studie, sowie die Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials findet sich in der Dossierbewertung A18-66 [1]. Die folgende Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung).

Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie Charakteristika Kategorie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison
ALCYONE	N ^a = 273	N ^a = 270
Alter [Jahre], MW (SD)	73 (7)	73 (6)
< 65 Jahre, n (%)	36 (13,2)	22 (8,1)
65 bis < 75 Jahre, n (%)	133 (48,7)	141 (52,2)
≥ 75 Jahre	104 (38,1)	107 (39,6)
Geschlecht [w / m], %	53 / 47	55 / 45
Ethnie, n (%)		
weiß	233 (85,3)	234 (86,7)
asiatisch	34 (12,5)	31 (11,5)
andere ^b	4 (1,5)	4 (1,5)
ECOG-PS, n (%)		
0	60 (22,0)	69 (25,6)
1	123 (45,1)	117 (43,3)
2	90 (33,0)	84 (31,1)
ISS ^c , n (%)		
I	47 (17,2)	47 (17,4)
II	113 (41,4)	121 (44,8)
III	113 (41,4)	102 (37,8)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	1,2 (1,1)	1,3 (1,9)
Anzahl der lytischen Knochenläsionen, n (%)		
Keine	60 (22,0)	60 (22,2)
1–3	61 (22,3)	61 (22,6)
4–10	52 (19,0)	53 (19,6)
> 10	100 (36,6)	96 (35,6)
Zytogenetisches Risikoprofil, n (%)		
Standard-Risiko	197 (81,7)	192 (84,6)
Hohes Risiko ^d	44 (18,3)	35 (15,4)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

<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: eigene Berechnung, beinhaltet schwarz, afroamerikanisch und andere</p> <p>c: ISS basiert auf den Werten des Serum-β2-Mikroglobulins und des Albumins [3]</p> <p>d: Die Einschätzung des zytogenetischen Risikos basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung; bezogen auf folgende Hochrisiko-Marker: del(17p), t(4;14) und t(14;16).</p> <p>FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: Internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) der Studie ALCYONE sind weitgehend vergleichbar. Die Charakteristika der Gesamtpopulation und der Teilpopulation sind ebenfalls im Wesentlichen vergleichbar. Unterschiede zwischen den Populationen ergeben sich für die Merkmale die zur Bildung der Teilpopulation herangezogen wurden. Im Vergleich zur Gesamtpopulation ist der Anteil der älteren Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation etwas höher (Anteil der ≥ 75 -jährigen in der Gesamtpopulation ca. 30 % vs. ca. 39 % in der Teilpopulation. Unterschiede zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation zeigen sich auch in Bezug auf Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS). In der Gesamtpopulation hatten ca. 25 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 2, in der Teilpopulation waren es ca. 32 %.

2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Eingeschlossene Endpunkte

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
- Abbruch wegen UEs
- schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] \geq Grad 3)
- periphere Neuropathien (UEs)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie	Endpunkte											
	Gesamtiüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	Gefäßkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])	Periphere Neuropathien (HLT, UEs)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	
ALCYONE 1. Datenschnitt (12.06.2017)												
Gesamtpopulation	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^a	ja	ja	ja	ja	
ASZT-Nichteignung TP	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja ^a	nein	nein	nein	nein	
a: Es liegen Daten für den Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vor, nicht jedoch für den Abbruch irgendeiner der Wirkstoffkomponenten.												
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; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HLT: High Level Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TP: Teilpopulation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala												

Verzerrungspotenzial

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des 1. Datenschnitts der Studie ALCYONE sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) entspricht für alle Endpunkte der in der Dossierbewertung A18-66 getroffenen Einschätzung für den 3. Datenschnitt und ist dort detailliert beschrieben [1].

Ergebnisse

Tabelle 3 und Tabelle 4 fassen die Ergebnisse des 1. Datenschnitts der Studie ALCYONE vom 12.06.2017 für die Gesamtpopulation und die ASZT-Nichteignung Teilpopulation zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation befinden sich in Anhang A und Tabellen mit den in der Gesamtpopulation aufgetretenen häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbrüchen wegen UEs befinden sich in Anhang B. Für die Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) liegen weder Kaplan-Meier-Kurven noch Angaben zu den häufigen UEs vor.

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
ALCYONE (1. Datenschnitt 12.06.2017)					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtpopulation	350	n. e. 45 (12,9)	356	n. e. 48 (13,5)	0,89 [0,59;1,34]; 0,580
TP ASZT- Nichteignung	273	n. e. 41 (15,0)	270	n. e. 43 (15,9)	0,88 [0,57; 1,35]; 0,557
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^b					
Fatigue					
Gesamtpopulation	350	20,3 [12,4; n. b.] 118 (33,7)	356	12,0 [9,1;17,7] 133 (37,4)	0,80 [0,62; 1,02]; 0,074
TP ASZT- Nichteignung	273	20,3 [11,8; n. b.] 96 (35,2)	270	12,0 [9,0; 17,7] 100 (37,0)	0,85 [0,64; 1,13]; 0,255
Übelkeit und Erbrechen					
Gesamtpopulation	350	20,3 [19,4; n. b.] 94 (26,9)	356	n. e. 96 (27,0)	0,85 [0,63; 1,13]; 0,254
TP ASZT- Nichteignung	273	20,3 [19,4; n. b.] 78 (28,6)	270	n. e. [17,7; n. b.] 73 (27,0)	0,90 [0,65; 1,24]; 0,517
Schmerz					
Gesamtpopulation	350	20,3 [17,5; 25,1] 108 (30,9)	356	n. e. [16,1; n. b.] 110 (30,9)	0,85 [0,65; 1,11]; 0,240
TP ASZT- Nichteignung	273	20,3 [17,5; 25,1] 81 (29,7)	270	n. e. [11,8; n. b.] 83 (30,7)	0,82 [0,60; 1,12]; 0,221

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
Dyspnoe					
Gesamtpopulation	350	20,3 [17,5; n. b.] 103 (29,4)	356	18,6 [18,0; n. b.] 94 (26,4)	1,00 [0,76; 1,33]; 0,979
TP ASZT- Nichteignung	273	20,3 [17,5; n. b.] 79 (28,9)	270	18,2 [15,8; n. b.] 72 (26,7)	0,96 [0,70; 1,33]; 0,828
Schlaflosigkeit					
Gesamtpopulation	350	18,3 [16,5;21,6] 116 (33,1)	356	18,0 [14,1; n. b.] 113 (31,7)	0,90 [0,69; 1,17]; 0,429
TP ASZT- Nichteignung	273	20,3 [16,5; n. b.] 87 (31,9)	270	17,3 [11,8; n. b.] 88 (32,6)	0,81 [0,60; 1,10]; 0,180
Appetitlosigkeit					
Gesamtpopulation	350	n.e. [18,0; n. b.] 102 (29,1)	356	n. e. 90 (25,3)	1,06 [0,79;1,40]; 0,714
TP ASZT- Nichteignung	273	20,3 [17,5; n. b.] 84 (30,8)	270	n. e. 65 (24,1)	1,22 [0,88; 1,70]; 0,229
Obstipation					
Gesamtpopulation	350	n.e. [20,3; n. b.] 91 (26,0)	356	n. e. [17,7; n. b.] 93 (26,1)	0,86 [0,64; 1,16]; 0,324
TP ASZT- Nichteignung	273	21,1 [20,3; n. b.] 70 (25,6)	270	n. e. [14,7; n. b.] 75 (27,8)	0,81 [0,58; 1,12]; 0,202
Diarrhö					
Gesamtpopulation	350	n. e. [20,3; n. b.] 88 (25,1)	356	n. e. [19,8; n. b.] 82 (23,0)	0,96 [0,71; 1,30]; 0,803
TP ASZT- Nichteignung	273	n. e. [20,3; n. b.] 65 (23,8)	270	n. e. [19,8; n. b.] 64 (23,7)	0,89 [0,63; 1,26]; 0,513

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen ^b					
allgemeiner Gesundheitszustand					
Gesamtpopulation	350	23,6 [20,3; n. b.] 87 (24,9)	356	18,8 [18,2; n. b.] 98 (27,5)	0,80 [0,60; 1,08]; 0,147
TP ASZT- Nichteignung	273	23,6 [17,5; n. b.] 74 (27,1)	270	n. e. [18,2; n. b.] 71 (26,3)	1,03 [0,74; 1,44]; 0,873
Rollenfunktion					
Gesamtpopulation	350	20,3 [17,5; 24,6] 119 (34,0)	356	18,0 [11,8; n. b.] 120 (33,7)	0,87 [0,67; 1,13]; 0,302
TP ASZT- Nichteignung	273	20,3 [15,9; 24,6] 92 (33,7)	270	n. e. [11,8; n. b.] 89 (33,0)	0,88 [0,65; 1,18]; 0,398
emotionale Funktion					
Gesamtpopulation	350	21,7 [20,3; n. b.] 82 (23,4)	356	n. e. 75 (21,1)	0,96 [0,70; 1,32]; 0,792
TP ASZT- Nichteignung	273	21,7 [19,1; n. b.] 68 (24,9)	270	n. e. 59 (21,9)	0,97 [0,68; 1,39]; 0,872
körperliche Funktion					
Gesamtpopulation	350	n. e. [19,2; n. b.] 87 (24,9)	356	n. e. [17,9; n. b.] 90 (25,3)	0,88 [0,66; 1,19]; 0,421
TP ASZT- Nichteignung	273	n. e. [19,2; n. b.] 64 (23,4)	270	n. e. [17,9; n. b.] 71 (26,3)	0,79 [0,56; 1,12]; 0,193
kognitive Funktion					
Gesamtpopulation	350	14,5 [9,1; 17,8] 142 (40,6)	356	12,7 [11,2; n. b.] 126 (35,4)	1,07 [0,84; 1,37]; 0,584
TP ASZT- Nichteignung	273	11,7 [8,4; 17,5] 116 (42,5)	270	12,7 [9,5; n. b.] 94 (34,8)	1,13 [0,86; 1,50]; 0,378

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
soziale Funktion					
Gesamtpopulation	350	17,5 [13,4; n. b.] 118 (33,7)	356	17,1 [12,7; n. b.] 114 (32,0)	0,93 [0,72; 1,21]; 0,602
ASZT- Nichteignung	273	17,5 [12,8; n. b.] 90 (33,0)	270	17,9 [12,1; n. b.] 83 (30,7)	0,96 [0,71; 1,30]; 0,798
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Gesamtpopulation	346	0,2 [0,1; 0,3] 334 (96,5)	354	0,3 [0,3; 0,3] 342 (96,6)	-
TP ASZT- Nichteignung	271	0,2 [0,1; 0,3] 260 (95,9)	269	0,3 [0,3; 0,4] 262 (97,4)	-
SUEs					
Gesamtpopulation	346	n. e. [18,7; n. b.] 144 (41,6)	354	n. e. 115 (32,5)	1,20 [0,93; 1,54]; 0,154
TP ASZT- Nichteignung	271	n. e. [14,5; n. b.] 120 (44,3)	269	n. e. 92 (34,2)	1,24 [0,94; 1,64]; 0,123
schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)					
Gesamtpopulation	346	0,6 [0,5; 1,0] 272 (78,6)	354	1,0 [0,7; 1,1] 276 (78,0)	1,07 [0,90; 1,27]; 0,425
TP ASZT- Nichteignung	271	0,5 [0,5; 1,0] 218 (80,4)	269	1,0 [0,7; 1,1] 211 (78,4)	1,13 [0,93; 1,37]; 0,223
Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs					
Gesamtpopulation	346	n. e. 17 (4,9)	354	n. e. 32 (9,0)	0,49 [0,27; 0,89]; 0,018
TP ASZT- Nichteignung	271	n. e. 13 (4,8)	269	n. e. 27 (10,0)	0,43 [0,22; 0,84]; 0,014

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
Abbruch (irgendeiner Wirkstoffkomponenten) wegen UEs					
Gesamtpopulation	346	k. A. 39 (11,3)	354	k. A. 44 (12,4)	k. A.
TP ASZT- Nichteignung	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) (SOC)					
Gesamtpopulation	346	n. e. 80 (23,1)	354	n. e. 42 (11,9)	1,86 [1,27; 2,71]; 0,001
TP ASZT- Nichteignung	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (SOC)					
Gesamtpopulation	346	n. e. 19 (5,5)	354	n. e. 8 (2,3)	2,38 [1,04; 5,44]; 0,040
ASZT-Nichteignung	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
Periphere Neuropathien (UEs) (HLT)					
Gesamtpopulation	346	n. e. 98 (28,3)	354	n. e. 121 (34,2)	0,73 [0,56; 0,95]; 0,022
TP ASZT- Nichteignung	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) (SOC)					
Gesamtpopulation	346	n. e. 132 (38,2)	354	n. e. 74 (20,9)	1,91 [1,43; 2,55]; <0,001
TP ASZT- Nichteignung	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Fortsetzung)

<p>a: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre).</p> <p>b: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions visuelle Analogskala; HLT: High Level Term; 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; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TP: Teilpopulation; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität – stetig) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison			Bortezomib + Melphalan + Prednison			Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Monat 12 MW [95 %-KI] ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Monat 12 MW [95 %-KI] ^b	
ALCYONE (1. Datenschnitt 12.06.2017)							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Gesamtpopulation	k. A.	57,9 (20,2)	8,1 [6,1; 10,1]	k. A.	60,3 (20,6)	9,5 [7,4; 11,7]	-1,4 [-4,2; 1,3]; 0,313
TP ASZT- Nichteignung	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden						
<p>a: Patientinnen und Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren danach sind in die Analyse eingegangen.</p> <p>b: MW und 95 %-KI (Änderung Monat 12 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM</p> <p>EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions visuelle Analogskala; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ASZT: autologe Stammzelltransplantation; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TP: Teilpopulation; vs.: versus</p>							

Mortalität*Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich weder in der Gesamtpopulation noch in der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität*Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) liegen keine Daten vor.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö zeigt sich jeweils weder in der Gesamtpopulation noch in der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30*

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils weder in der Gesamtpopulation noch in der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen*SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)*

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE \geq Grad 3) zeigt sich jeweils weder in der Gesamtpopulation noch in der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Spezifische UEs

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) zeigt sich in der Gesamtpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison. Für die Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) liegen keine Daten vor.

Periphere Neuropathien

Für den Endpunkt periphere Neuropathien zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison. Für die Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) liegen keine Daten vor.

2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die Studie ALCYONE werden keine Ergebnisse aus Subgruppenanalysen herangezogen, da sie als nicht interpretierbar eingeschätzt werden. Eine Begründung findet sich in der Dossierbewertung A18-66 [1].

2.2 Zusammenfassung

Für den 1. Datenschnitt der Studie ALCYONE vom 12.06.2017 zeigen sich Effekte sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Zusammenfassend zeigen sich für die Endpunkte Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs (Gesamtpopulation und Teilpopulation [ASZT-Nichteignung]) und periphere Neuropathien (nur Gesamtpopulation) Vorteile von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison. Demgegenüber stehen für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) Nachteile von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison (Gesamtpopulation).

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-66 [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 698). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-66_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

2. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.09.2018 [Zugriff: 09.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/402/#dossier>.

3. 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.

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

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten (Gesamtpopulation – sofern verfügbar)

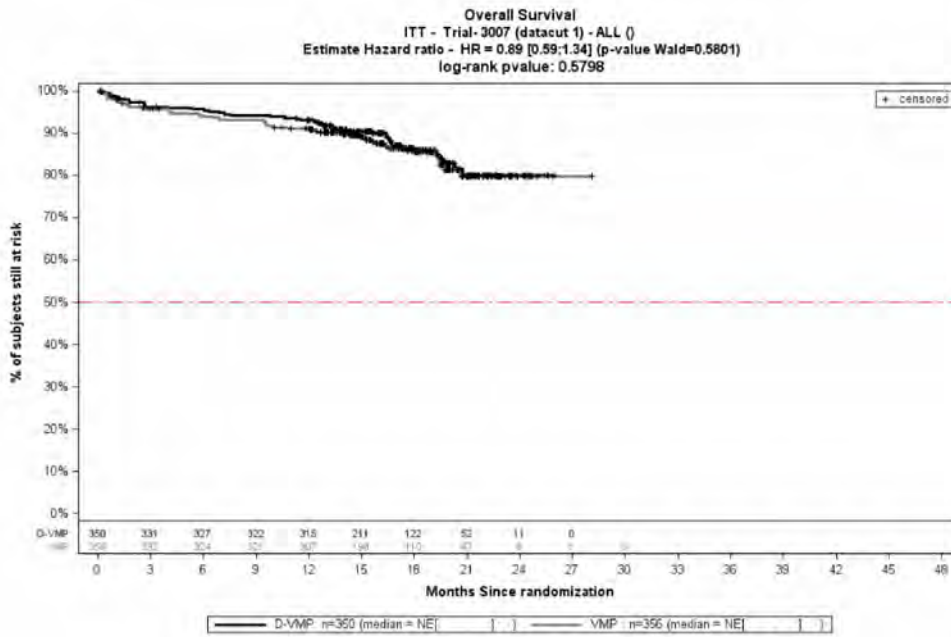


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

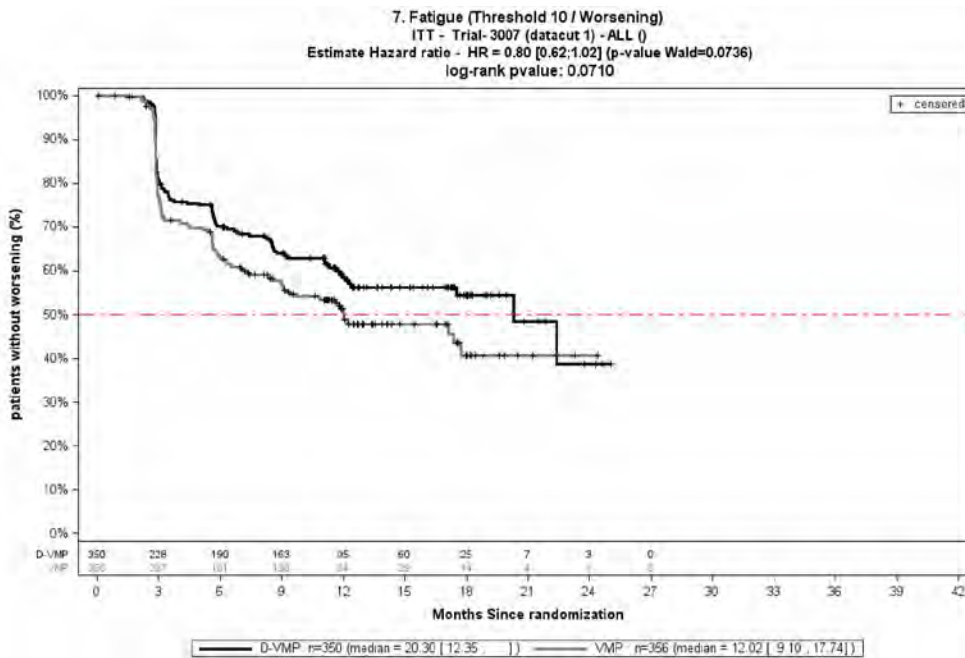


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

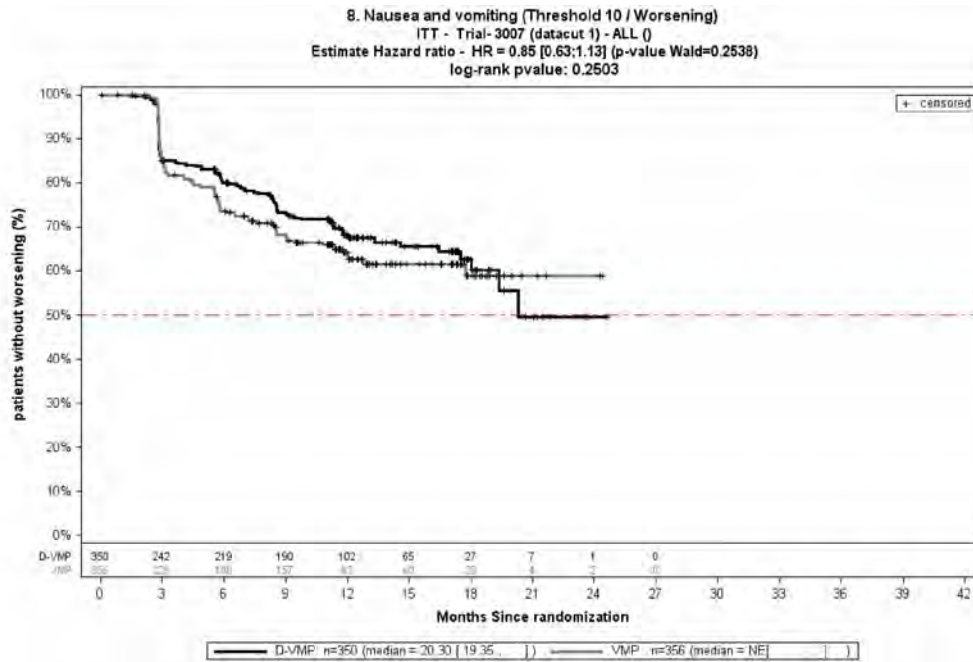


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

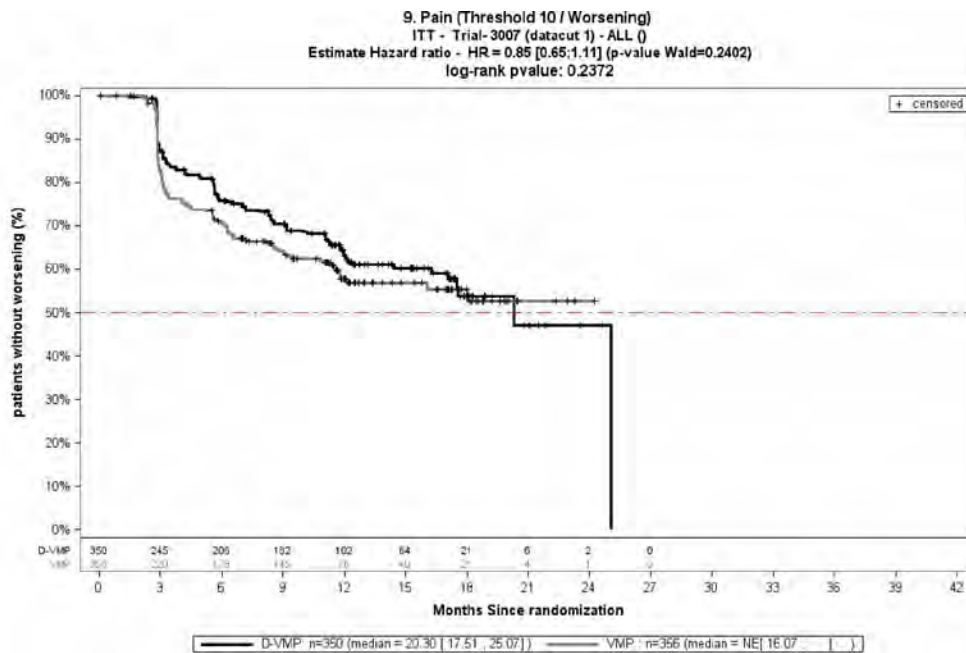


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

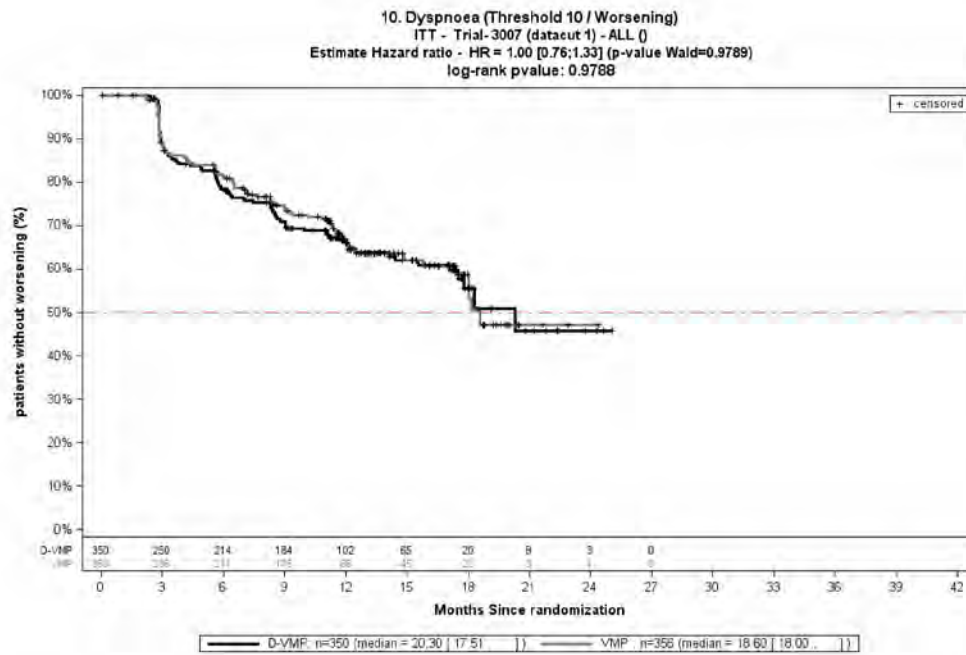


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

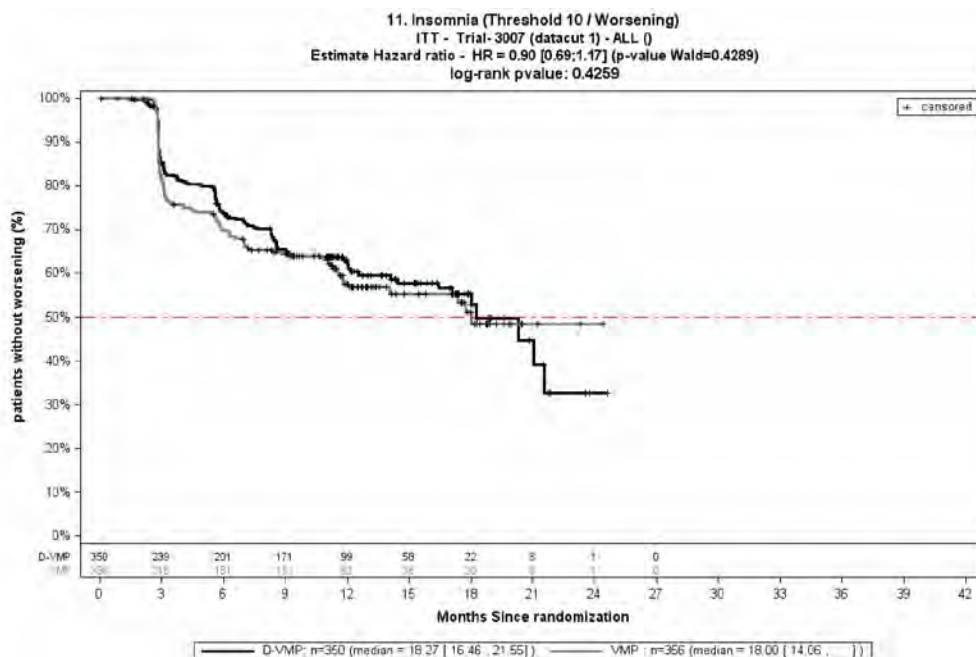


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

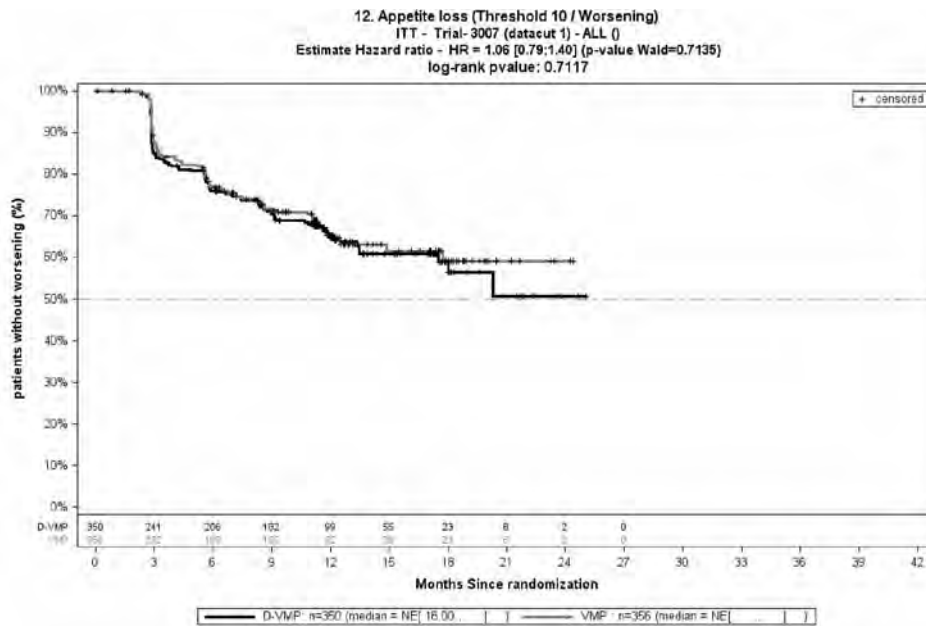


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

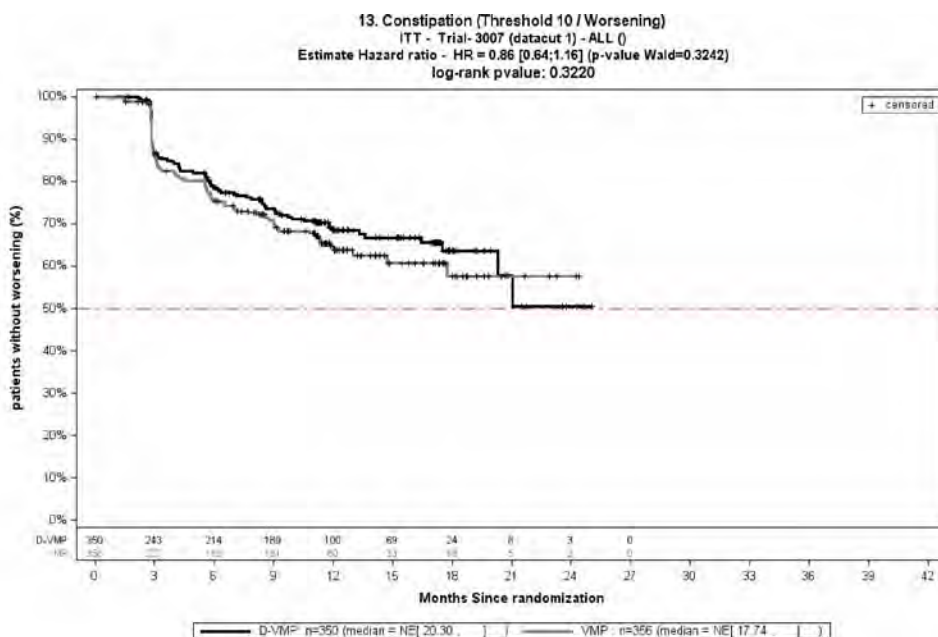


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

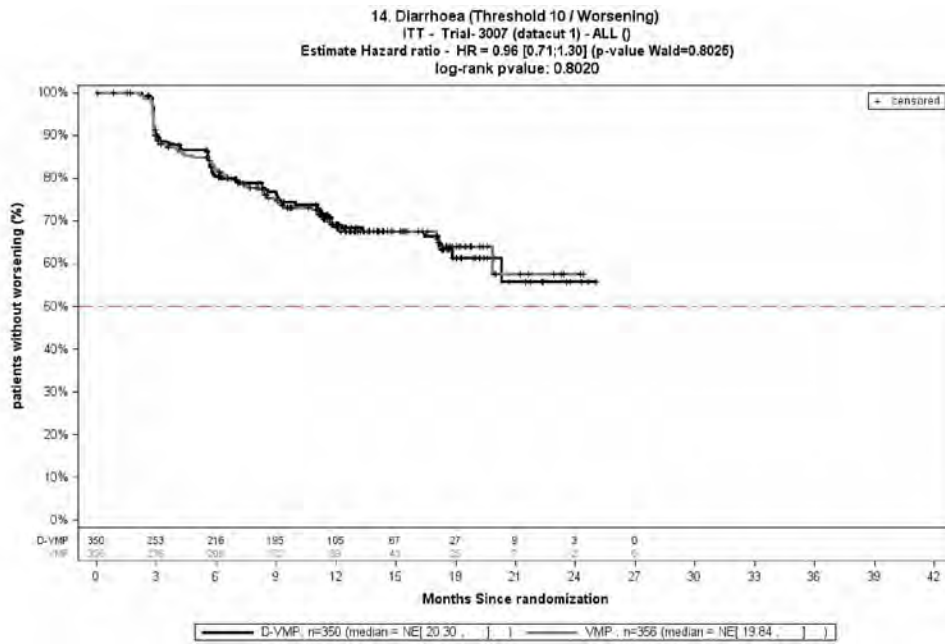


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

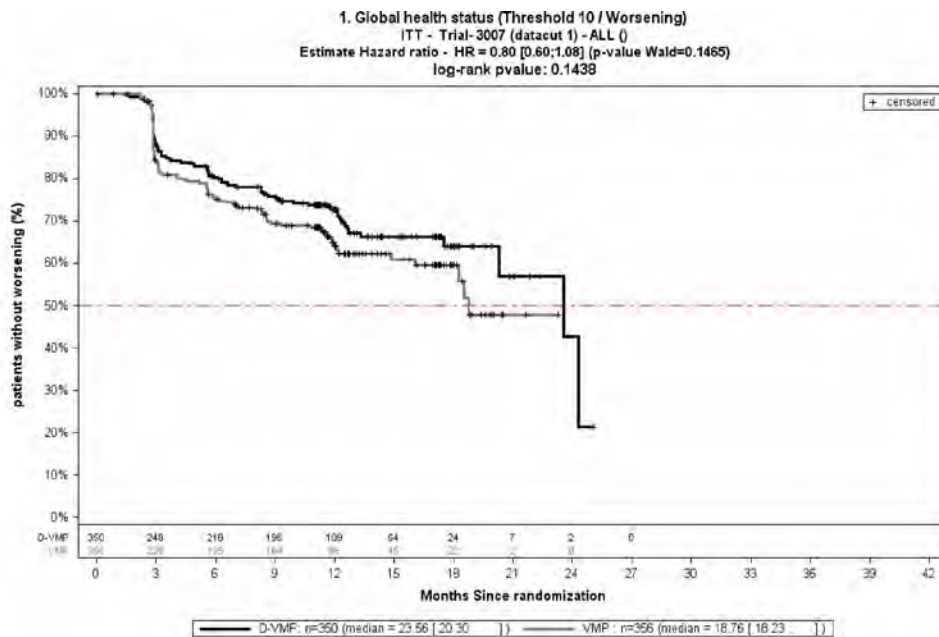


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

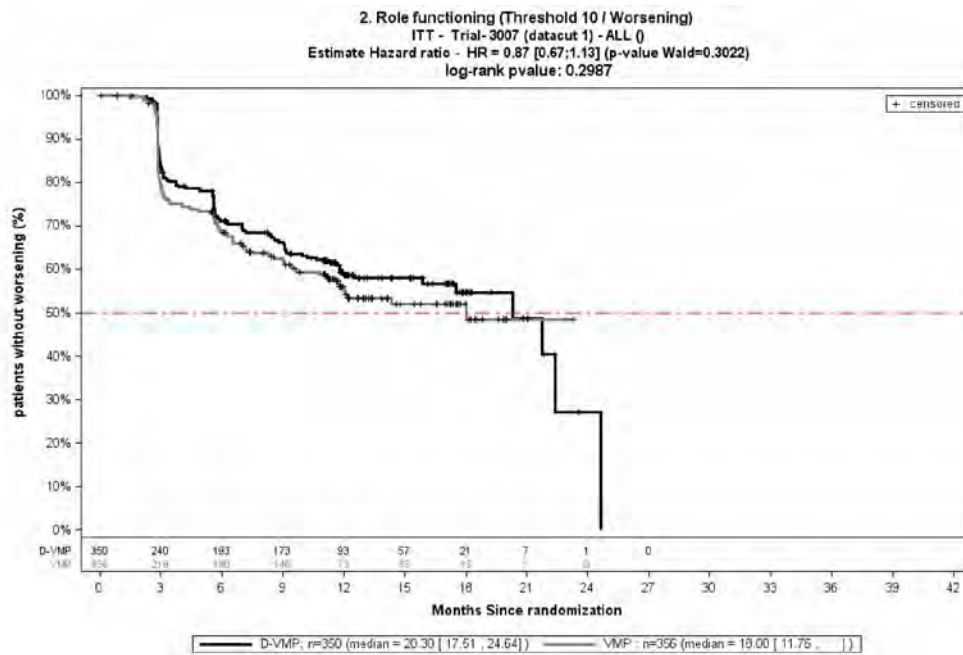


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

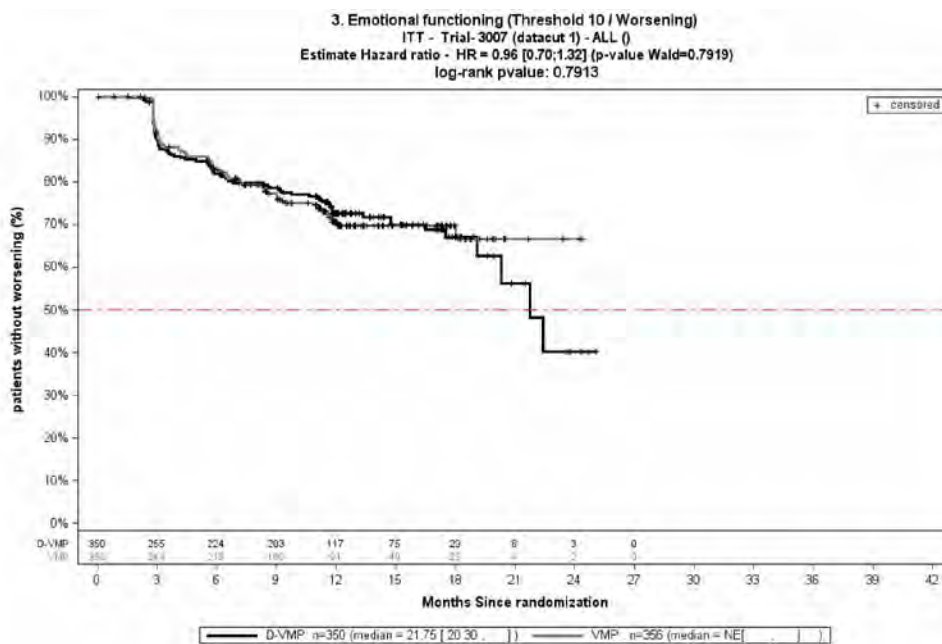


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

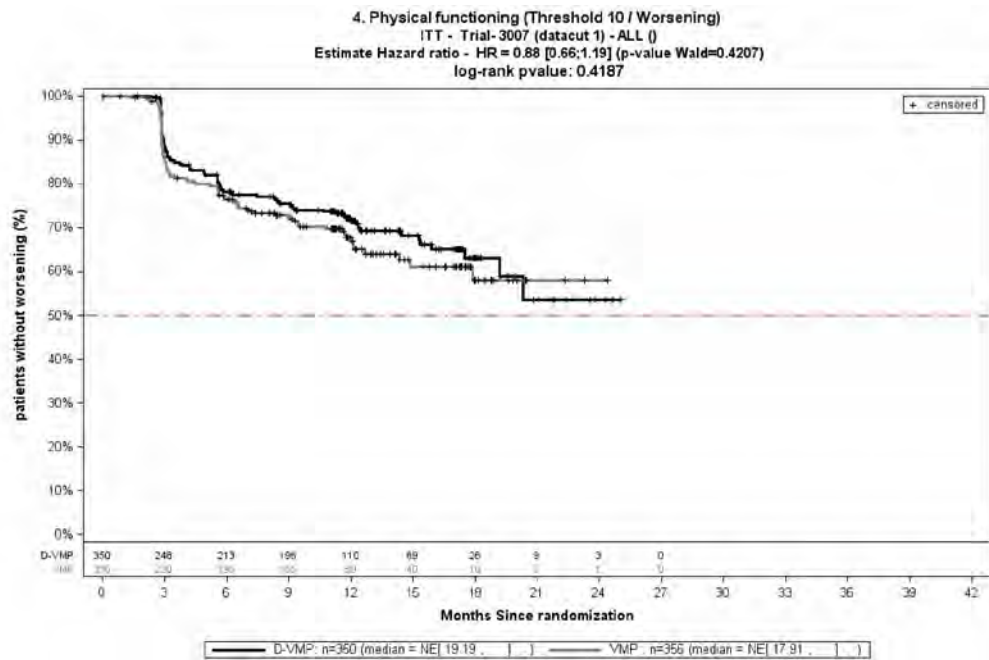


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

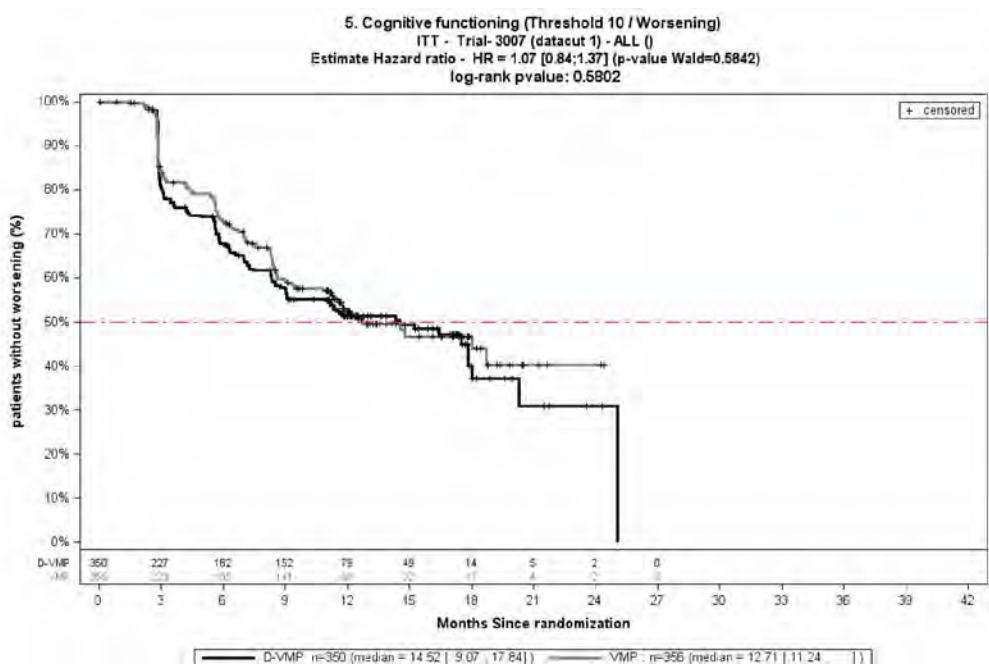


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

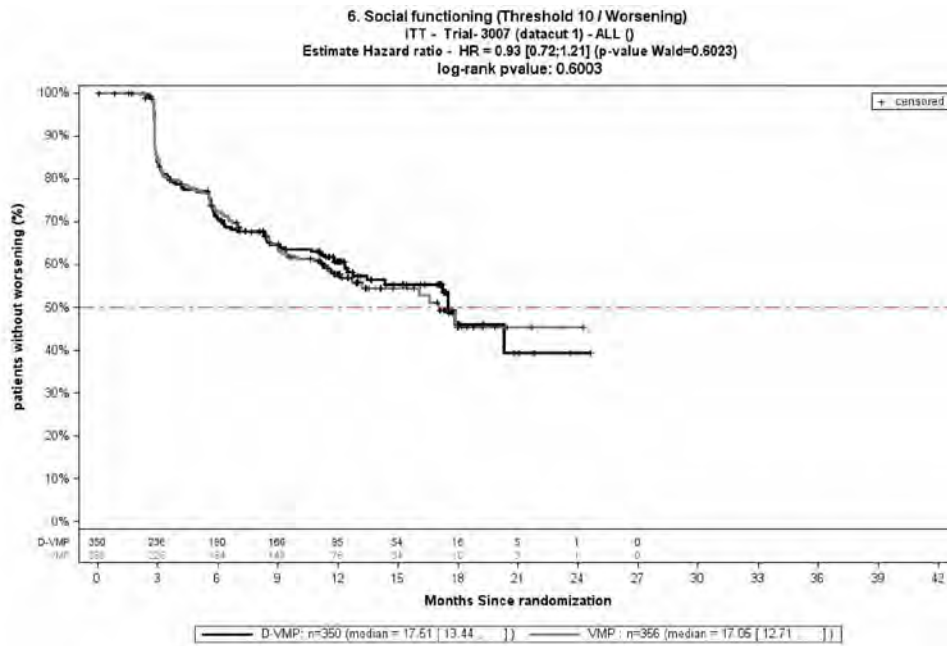


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

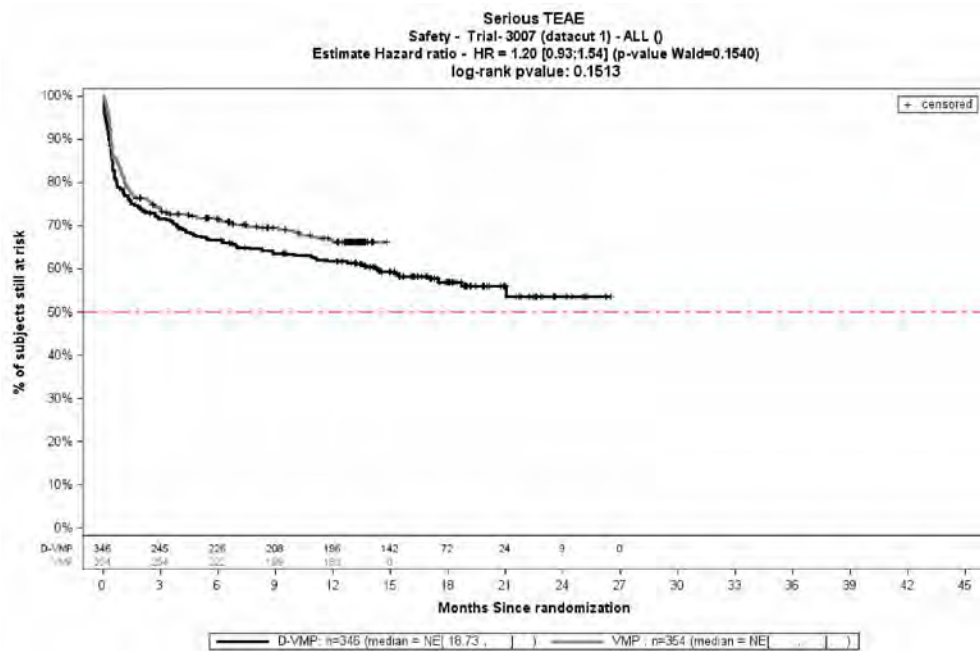


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

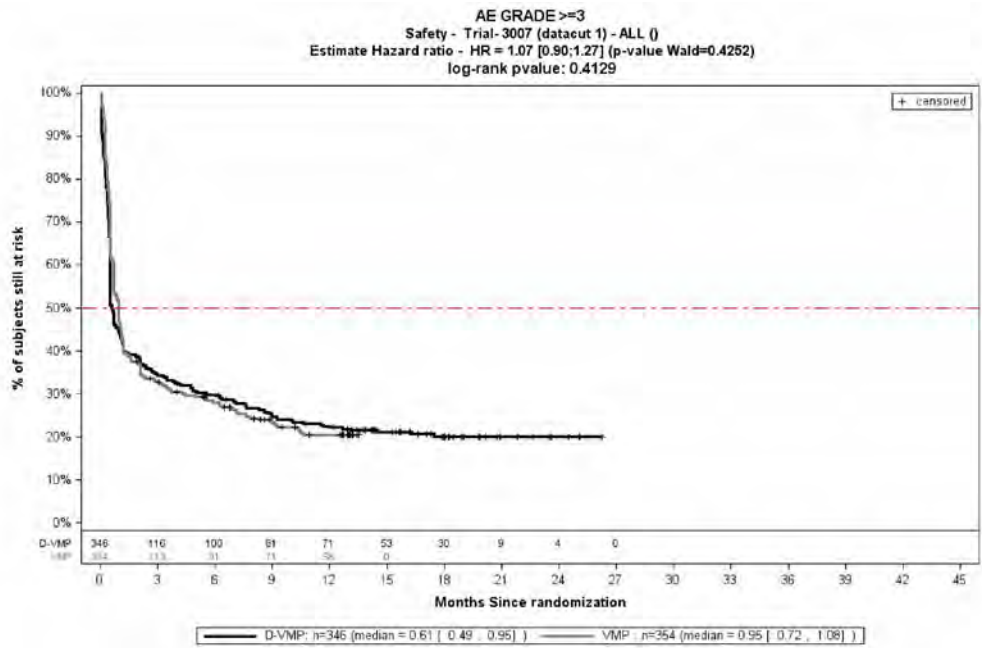


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE ≥ 3), Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

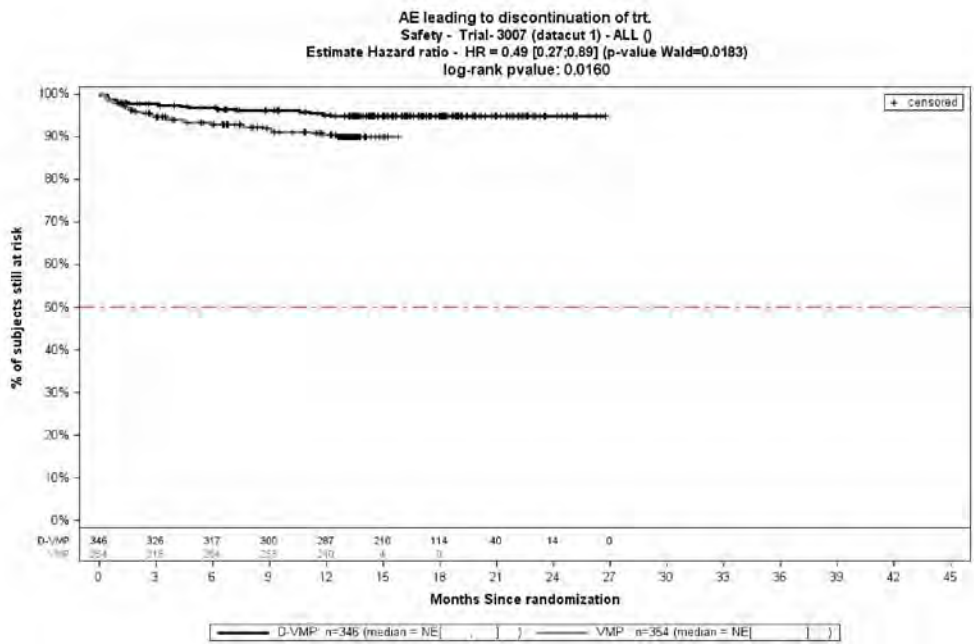


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

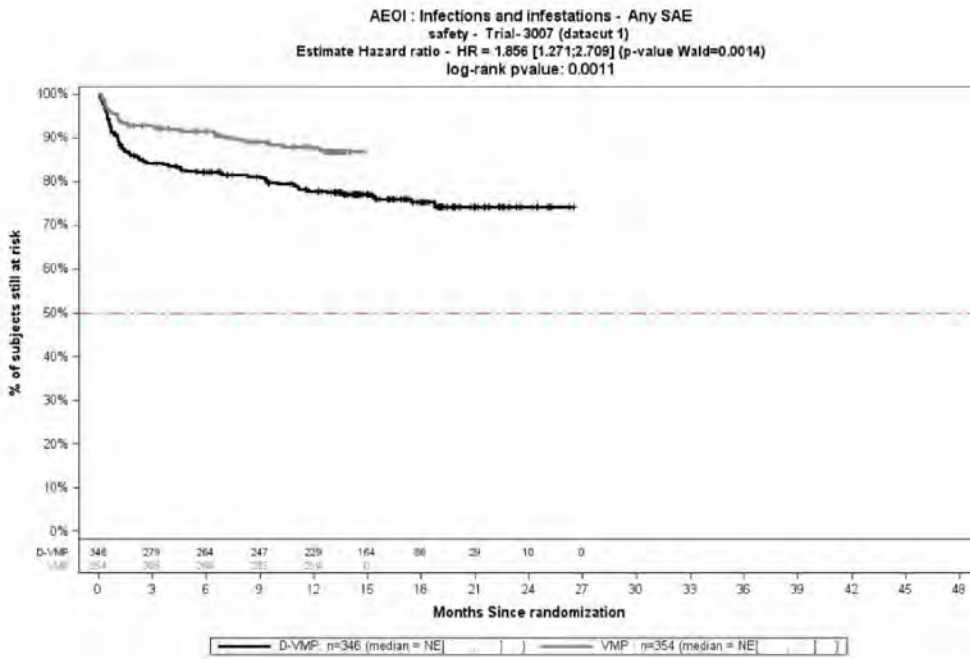


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Ereignisse (SUEs), Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

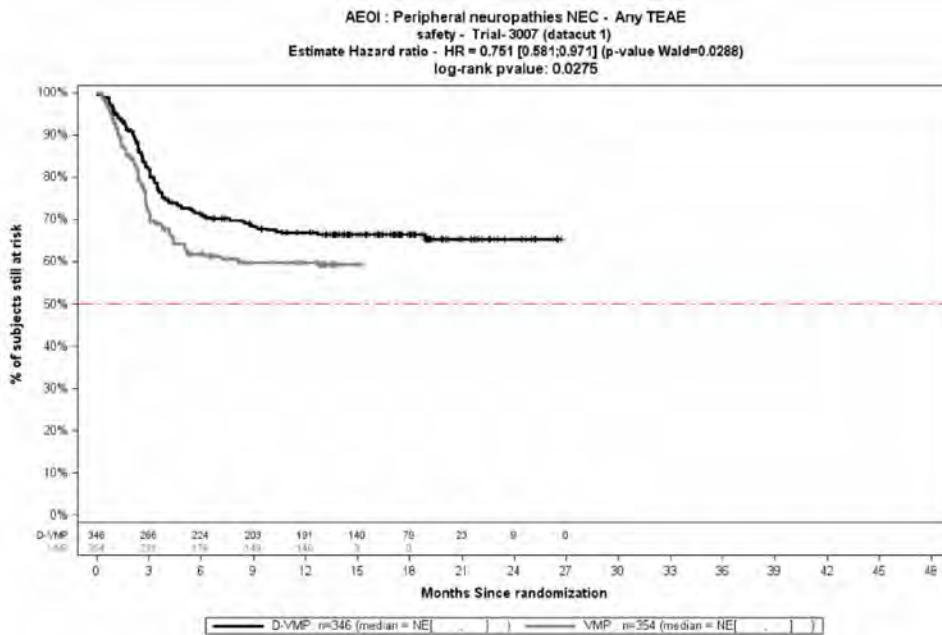


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathien (UEs), Studie ALCYONE, Gesamtpopulation (1. Datenschnitt, 12.06.2017)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen – GesamtpopulationTabelle 5: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
Gesamtrate UEs (1.Datenschnitt 12.06.2017)	334 (96,5)	342 (96,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	254 (73,4)	269 (76,0)
Neutropenie	172 (49,7)	186 (52,5)
Thrombozytopenie	169 (48,8)	190 (53,7)
Anaemie	97 (28,0)	133 (37,6)
Leukopenie	46 (13,3)	53 (15,0)
Lymphopenie	37 (10,7)	36 (10,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	231 (66,8)	170 (48,0)
Infektion der oberen Atemwege	91 (26,3)	49 (13,8)
Pneumonie	53 (15,3)	17 (4,8)
Bronchitis	50 (14,5)	27 (7,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	194 (56,1)	184 (52,0)
Fieber	80 (23,1)	74 (20,9)
Oedem peripher	62 (17,9)	39 (11,0)
Ermuedung	48 (13,9)	51 (14,4)
Asthenie	40 (11,6)	42 (11,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	191 (55,2)	192 (54,2)
Diarrhoe	82 (23,7)	87 (24,6)
Uebelkeit	72 (20,8)	76 (21,5)
Verstopfung	63 (18,2)	65 (18,4)
Erbrechen	59 (17,1)	55 (15,5)
Erkrankungen des Nervensystems	164 (47,4)	180 (50,8)
Periphere sensorische Neuropathie	98 (28,3)	121 (34,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	134 (38,7)	116 (32,8)
Rückenschmerz	48 (13,9)	42 (11,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	132 (38,2)	74 (20,9)
Husten	52 (15,0)	27 (7,6)
Dyspnoe	43 (12,4)	16 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	125 (36,1)	125 (35,3)
Appetit vermindert	40 (11,6)	46 (13,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	83 (24,0)	97 (27,4)
Ausschlag	29 (8,4)	39 (11,0)
Gefaesserkrankungen	80 (23,1)	52 (14,7)
Hypertonie	35 (10,1)	11 (3,1)
Untersuchungen	61 (17,6)	75 (21,2)
Psychiatrische Erkrankungen	59 (17,1)	61 (17,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55 (15,9)	38 (10,7)
Herzerkrankungen	51 (14,7)	40 (11,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	39 (11,3)	39 (11,0)
Augenerkrankungen	38 (11,0)	29 (8,2)

a: MedDRA-Version 18.0; 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; vs.: versus

Tabelle 6: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
ALCYONE (1.Datenschnitt 12.06.2017)		
Gesamtrate SUEs	144 (41,6)	115 (32,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	80 (23,1)	42 (11,9)
Pneumonie	35 (10,1)	11 (3,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinum	21 (6,1)	12 (3,4)
Herzerkrankungen	18 (5,2)	15 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (4,6)	10 (2,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (4,3)	21 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (4,3)	16 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	14 (4,0)	19 (5,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikation	14 (4,0)	9 (2,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (3,5)	5 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1,4)	10 (2,8)
a: MedDRA-Version 18.0; 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; vs.: versus		

Tabelle 7: Häufige UE CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
ALCYONE		
Gesamtrate UEs CTCAE Grad ≥ 3	272 (78,6)	276 (78,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	209 (60,4)	219 (61,9)
Neutropenie	138 (39,9)	137 (38,7)
Thrombozytopenie	119 (34,4)	133 (37,6)
Anaemie	55 (15,9)	70 (19,8)
Leukopenie	28 (8,1)	30 (8,5)
Lymphopenie	26 (7,5)	22 (6,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	81 (23,4)	52 (14,7)
Pneumonie	40 (11,6)	14 (4,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (12,7)	43 (12,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (8,7)	28 (7,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (8,1)	25 (7,1)
Erkrankungen der Atmenwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (7,8)	15 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (6,9)	27 (7,6)
Gefaesserkrankungen	19 (5,5)	8 (2,3)
Untersuchungen	17 (4,9)	19 (5,4)
a: MedDRA-Version 18.0; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 8: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch (aller Wirkstoffkomponenten) führten (in der SOC oder im PT bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 346	Bortezomib + Melphalan + Prednison N = 354
ALCYONE (1. Datenschnitt 12.06.2017)		
Gesamtrate UE, welche zum Therapieabbruch (aller Wirkstoffkomponenten) führten	17 (4,9)	32 (9,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,9)	5 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (0,9)	4 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,3)	4 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,3)	13 (3,7)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0)	6 (1,7)
a: MedDRA-Version 18.0; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		