



IQWiG-Berichte – Nr. 1222

**Isatuximab
(multiples Myelom nach ≥ 2
Vortherapien) –**

Addendum zum Auftrag A21-61

Addendum

Auftrag: A21-124
Version: 1.0
Stand: 15.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Isatuximab (multiples Myelom nach ≥ 2 Vortherapien) – Addendum zum Auftrag A21-61

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.09.2021

Interne Auftragsnummer

A21-124

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

- Can Ünal
- Helmut Hörn
- Matthias Maiworm
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Isatuximab, Pomalidomid, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02990338

Keywords

Isatuximab, Pomalidomide, Dexamethasone, Multiple Myelom, Benefit Assessment, NCT02990338

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|------------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abbildungsverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Bewertung | 2 |
| 2.1 Nachgereichte Auswertungen | 2 |
| 2.2 Verzerrungspotenzial | 3 |
| 2.3 Ergebnisse | 4 |
| 2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren | 10 |
| 2.4.1 Nachgereichte Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)..... | 13 |
| 2.5 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen) | 14 |
| 2.6 Zusammenfassung | 19 |
| 3 Literatur | 21 |
| Anhang A Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS | 22 |
| Anhang B Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte | 23 |
| B.1 Morbidität | 23 |
| B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 28 |
| B.3 Nebenwirkungen | 32 |
| B.4 Subgruppenanalysen | 33 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Ergebnisse – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason..... | 5 |
| Tabelle 2: Ergebnisse (Abbruch wegen UEs) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason..... | 7 |
| Tabelle 3: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität– Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason..... | 11 |
| Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen): Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason..... | 15 |
| Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason | 18 |
| Tabelle 6: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 20 |
| Tabelle 7: Ergebnisse – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Gesundheitszustand – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason | 22 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 23 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)..... | 23 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerzen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 24 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 24 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 25 |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitlosigkeit, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 25 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Obstipation, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 26 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 26 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)..... | 27 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Nebenwirkungen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)..... | 27 |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) | 28 |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)..... | 28 |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)..... | 29 |
| Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 29 |
| Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)..... | 30 |
| Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)..... | 30 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 31 |
| Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 31 |
| Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)..... | 32 |
| Abbildung 20: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (Alter < 75 Jahre vs. Alter ≥ 75 Jahre) zu EORTC QLQ C30, Dyspnoe, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 33 |
| Abbildung 21: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (Alter < 75 Jahre vs. Alter ≥ 75 Jahre) zu EORTC QLQ C30, soziale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .. | 33 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 |
| EORTC QLQ-MY20 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire multiple Myeloma 20 |
| EQ-5D | European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| PRO | patientenberichteter Endpunkt |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VAS | visuelle Analogskala |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 30.09.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-61 (Isatuximab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (im Folgenden Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die ≥ 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wurde die Studie ICARIA-MM eingeschlossen [1]. In dieser offenen, randomisiert kontrollierten Studie (RCT) wird Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen. Im Stellungnahmeverfahren [2-4] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) Daten und Analysen nachgeliefert, welche Kritikpunkte der Nutzenbewertung adressieren.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU vorgelegten zusätzlichen Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [5] beauftragt:

- Auswertungen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D VAS)
- Auswertungen für die „Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente“ (2. Datenschnitt)
- Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Responderanalyse 15 Punkte)

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

2 Bewertung

2.1 Nachgereichte Auswertungen

Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D VAS)

In seinem Dossier [5] hat der pU für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und dem EORTC QLQ – multiple Myeloma 20 (MY20), sowie zum Gesundheitszustand, erhoben mit European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala(VAS) u. a. Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vorgelegt, zu deren Operationalisierung im Dossier jedoch keine ausreichenden Angaben vorlagen [1]. In der Dossierbewertung A21-61 wurde deshalb für die EORTC-Skalen und die VAS die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen (mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten [EORTC] bzw. ≥ 15 Punkten [EQ-5D VAS]; entspricht 15 % der Skalenspannweite).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [2] liefert der pU eine genauere Beschreibung der Operationalisierung für diese Auswertung sowie weitere Analysen, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2,3].

Demnach umfasst in der Studie ICARIA-MM die Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung Patientinnen und Patienten, bei denen eine Veränderung um mindestens die Responseschwelle (10 Punkte bei EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 bzw. 15 Punkte bei EQ-5D VAS) stattfand, ohne diese bei nachfolgenden Messzeitpunkten wieder zu unterschreiten. Dies schloss auch den Fall ein, dass nach der Veränderung um mindestens die Responseschwelle keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden, also die Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle erst zur letzten Visite bzw. zum letztverfügbaren Messzeitpunkt beobachtet wurde [2]. Der pU hat außerdem Sensitivitätsanalysen nachgereicht, in denen Patientinnen und Patienten, die sich erstmalig um ≥ 15 Punkte verschlechtern und nachfolgend keine Erhebung mehr haben, als Non-Responder gewertet wurden.

Aus den mit der Stellungnahme eingereichten Auswertungen des pU geht zudem hervor, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verschlechterung ohne weitere Erhebungen je nach Skala variiert und bis zu 50 % der Ereignisse beträgt [2]. Jedoch zeigen die nachgereichten Sensitivitätsanalysen [3], in denen diese Patientinnen und Patienten als Non-Responder gewertet wurden, dass trotz des zum Teil hohen Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verschlechterung zur letzten Visite bzw. zum letztverfügbaren Messzeitpunkt insgesamt die Ergebnisse konsistent mit den Ergebnissen der dauerhaften Verschlechterung in Modul 4 A sind.

Dementsprechend werden die Auswertungen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus dem Dossier für die Nutzenbewertung herangezogen und ersetzen die zuvor herangezogenen Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung. Beide Operationalisierungen sind patientenrelevant, jedoch wird die Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung herangezogen, da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird. In der vorliegenden Datensituation lässt sich trotz der im Kontrollarm stärker sinkenden Rücklaufquote (siehe Abschnitt Verzerrungspotenzial) hinreichend sicher eine dauerhafte Verschlechterung abbilden. Im Vergleich mit den Ergebnissen zur 1. Verschlechterung (siehe Dossierbewertung A21-61) ist zudem nicht davon auszugehen, dass die Analysen der dauerhaften Verschlechterung temporäre Verschlechterungen, die sich im Verlauf der Behandlung wieder zurückbilden oder behandelt werden können, im relevanten Umfang verdecken.

Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) [2. Datenschnitt]

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Abbruch wegen UEs wurden in der Nutzenbewertung A21-61 aufgrund der Operationalisierung Zeit bis zum Abbruch aller Komponenten als nicht verwertbar eingeschätzt [1]. Es wird stattdessen die Operationalisierung Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente als adäquat betrachtet, da Patientinnen und Patienten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe mit den verbleibenden Wirkstoffen weiter behandelt werden konnten. Bei dem vorliegenden Studiendesign mit 3 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 2 Wirkstoffkomponenten im Kontrollarm ist somit der Abbruch aller Komponenten nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch einer Therapiekomponente führt, relevant ist.

Im Stellungnahmeverfahren [3] reicht der pU Auswertungen für Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Komponente zum Datenschnitt 2 (01.10.2020) nach, dieser 2. Datenschnitt wurde in der Dossierbewertung für die Endpunkte zu Nebenwirkungen betrachtet. Diese Auswertungen werden somit für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.2 Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20), gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20) sowie zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird als hoch eingestuft. Gründe dafür sind die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie ein sinkender Rücklauf von Fragebogen, der sich zudem zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet. Es ergeben sich unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingestuft.

2.3 Ergebnisse

Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die nachgereichten Auswertungen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie zum Abbruch mindestens einer Komponente zum Endpunkt Abbruch wegen UEs. Die dauerhafte Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden ergänzend dargestellt (siehe Anhang A). Die Daten aus dem Dossier und der Stellungnahme des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die zu den Auswertungen gehörenden Kaplan-Meier-Kurven sind, sofern vom pU vorgelegt, im Anhang B dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse – Zeit bis zur dauerhaften^a Verschlechterung (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason | | Pomalidomid + Dexamethason | | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|--|---|---|-------------------------------|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| ICARIA-MM | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur dauerhaften^a Verschlechterung um ≥ 10 Punkte^c | | | | | |
| Fatigue | 154 | 15,7 [11,7; n. b.] 59 (38,3) | 153 | n. e. [9,3; n. b.] 58 (37,9) | 0,88 [0,61; 1,26]; 0,474 |
| Übelkeit und Erbrechen | 154 | n. e. 19 (12,3) | 153 | n. e. 18 (11,8) | 0,92 [0,48; 1,77]; 0,811 |
| Schmerzen | 154 | n. e. 34 (22,1) | 153 | n. e. 48 (31,4) | 0,61 [0,39; 0,95]; 0,026 |
| Dyspnoe | 154 | n. e. [15,7; n. b.] 44 (28,6) | | n. e. 38 (24,8) | 1,03 [0,66; 1,59]; 0,908 |
| Schlaflosigkeit | 154 | n. e. 30 (19,5) | 154 | n. e. 22 (14,4) | 1,26 [0,73; 2,19]; 0,408 |
| Appetitverlust | 154 | n. e. 32 (20,8) | 153 | n. e. 26 (17,9) | 1,11 [0,66; 1,87]; 0,682 |
| Obstipation | 154 | n. e. 25 (16,2) | 153 | n. e. 31 (20,3) | 0,69 [0,40; 1,16]; 0,158 |
| Diarrhö | 154 | n. e. 9 (5,8) | 153 | n. e. 19 (12,4) | 0,41 [0,18; 0,90]; 0,022 |
| Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) – Zeit bis zur dauerhaften^a Verschlechterung um ≥ 10 Punkte^c | | | | | |
| Krankheitssymptome | 154 | n. e. 24 (15,6) | 153 | n. e. 33 (21,6) | 0,61 [0,36; 1,03]; 0,062 |
| Nebenwirkungen | 154 | n. e. 28 (18,2) | 153 | n. e. 30 (19,6) | 0,80 [0,48; 1,35]; 0,406 |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur dauerhaften^a Verschlechterung um ≥ 15 Punkte^d | | | | | |
| EQ-5D VAS | 154 | n. e. 29 (18,8) | 153 | n. e. 32 (20,9) | 0,79 [0,48; 1,30]; 0,351 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur dauerhaften^a Verschlechterung um ≥ 10 Punkte^d | | | | | |
| globaler Gesundheitsstatus | 154 | n. e. 44 (28,6) | 153 | n. e. 55 (35,9) | 0,65 [0,43; 0,96]; 0,030 |

Tabelle 1: Ergebnisse – Zeit bis zur dauerhaften^a Verschlechterung (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason | | Pomalidomid + Dexamethason | | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|---|---|-------------------------------|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| körperliche Funktion | 154 | n. e. 46 (29,9) | 153 | n. e. [14,7; n. b.] 48 (31,4) | 0,80 [0,53; 1,20]; 0,275 |
| Rollenfunktion | 154 | n. e. 37(24,0) | 153 | n. e. [9,5; n. b.] 60 (39,2) | 0,50 [0,33; 0,76]; 0,001 |
| emotionale Funktion | 154 | n. e. 31 (20,1) | 153 | n. e. 28 (18,3) | 0,95 [0,57; 1,59]; 0,859 |
| kognitive Funktion | 154 | n. e. 37 (24,0) | 153 | n. e. 37 (24,2) | 0,91 [0,58; 1,44]; 0,696 |
| soziale Funktion | 154 | n. e. [14,8; n. b.] 46 (29,9) | 153 | n. e. 52 (34,0) | 0,78 [0,52; 1,16]; 0,211 |
| EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur dauerhaften^a Verschlechterung um ≥ 10 Punkte^d | | | | | |
| Körperbild | 154 | n. e. 23 (14,9) | 153 | n. e. 22 (14,4) | 0,93 [0,52; 1,67]; 0,802 |
| Zukunftsperspektiven | 154 | n. e. 34 (22,1) | 153 | n. e. [13,2; n. b.] 42 (27,5) | 0,71 [0,45; 1,11]; 0,129 |
| <p>a. Eine dauerhafte Verschlechterung war operationalisiert als eine Veränderung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle). Die Auswertung umfasst auch Patientinnen und Patienten, deren Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist.</p> <p>b. HR und KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basiert auf stratifizierten Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren sind Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT).</p> <p>c. definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)</p> <p>d. definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (EORTC) bzw. mindestens 15 Punkte (EQ-5D VAS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | |

Tabelle 2: Ergebnisse (Abbruch wegen UEs) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason | | Pomalidomid + Dexamethason | | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b |
|--|---|---|-------------------------------|---|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| ICARIA-MM | | | | | |
| Nebenwirkungen (Datenschnitt 2: 01.10.2020) | | | | | |
| Abbruch wegen UEs | | | | | |
| Abbruch ≥ 1 Komponente | 152 | n. e. 32 (21,1) | 149 | n. e. 25 (16,8) | 1,20 [0,71; 2,03]; 0,491 |
| a. Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT | | | | | |
| b. Log-Rank-Test stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT | | | | | |
| HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis | | | | | |

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation

In den genannten Endpunkten des EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen des EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Der vorliegende Effekt ist für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik liegt in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Alter (aggregierte Subgruppe Alter < 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre) vor. Für Patientinnen und Patienten \geq 75 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich für diese Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre liegt hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Daraus ergibt sich für diese Patientengruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason (siehe Abschnitt 2.4).

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Der vorliegende Effekt ist für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Krankheitssymptome, Nebenwirkungen

In keinem der Endpunkte des EORTC QLQ-MY20 zur Symptomatik zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) wird die Auswertung zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um \geq 15 Punkte (Skalenspannweite 0–100) herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den krankheits-spezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

Körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion

In den genannten Endpunkten des EORTC QLQ-C30 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion liegt in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Alter (aggregierte Subgruppe Alter < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich für diese Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre liegt hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich für diese Patientengruppe kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason (siehe Abschnitt 2.4).

Körperbild, Zukunftsperspektive

In den genannten Endpunkten des EORTC QLQ-MY20 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das Addendum wurden Subgruppen und andere Effektmodifikatoren entsprechend der Nutzenbewertung betrachtet [1].

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Vergleich von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Bei der Betrachtung wurden auch die vom pU im Laufe des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Subgruppenanalysen zur dauerhaften Verschlechterung in EQ-5D VAS berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.1), es zeigen sich dort keine Effektmodifikationen mit einer statistisch signifikanten Interaktion. Für die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs hat der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

Tabelle 3: Subgruppen (Morbidität^a, gesundheitsbezogene Lebensqualität^a – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason | | Pomalidomid + Dexamethason | | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason | |
|--|---|---|-------------------------------|---|---|-----------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| ICARIA-MM | | | | | | |
| EORTC QLQ C30 Dyspnoe (Datenschnitt 1)^d | | | | | | |
| Alter | | | | | | |
| < 75 Jahre ^e | 122 ^f | k. A. 38 (31,1) ^f | 124 ^f | k. A. 27 (21,8) ^f | 1,45 [0,88; 2,39] ^g | 0,147 ^g |
| < 65 Jahre | 54 | 15,7 [7,43; n. b.] 20 (37,0) | 70 | n. e. [14,7; n. b.] 18 (25,7) | 1,44 [0,76; 2,74] | 0,258 |
| 65–75 Jahre | 68 | n. e. 18 (26,5) | 54 | n. e. 9 (16,7) | 1,46 [0,66; 3,26] | 0,349 |
| ≥ 75 Jahre | 32 | n. e. [11,2; n. b.] 6 (18,8) | 29 | n. e. [4,7; n. b.] 11 (37,9) | 0,33 [0,12; 0,89] | 0,021 |
| Gesamt | | | | | Interaktion: | 0,036 ^{b, h} |
| EORTC QLQ C30 soziale Funktion (Datenschnitt 1)ⁱ | | | | | | |
| Alter | | | | | | |
| < 75 Jahre ^e | 122 ^f | k. A. 41 (33,6) ^f | 124 ^f | k. A. 38 (30,6) ^f | 1,06 [0,68; 1,65] ^g | 0,806 ^g |
| < 65 Jahre | 54 | 14,8 [7,4; n. b.] 21 (38,9) | 70 | n. e. [12,1; n. b.] 22 (31,4) | 1,24 [0,68; 2,25] | 0,487 |
| 65–75 Jahre | 68 | n. e. 20 (29,4) | 54 | n. e. 16 (29,6) | 0,87 [0,45; 1,69] | 0,687 |
| ≥ 75 Jahre | 32 | n. e. [13,7; n. b.] 5 (15,6) | 29 | 4,9 [1,3; n. b.] 14 (48,3) | 0,23 [0,08; 0,65] | 0,003 |
| Gesamt | | | | | Interaktion: | 0,014 ^{b, h} |

Tabelle 3: Subgruppen (Morbidity^a, gesundheitsbezogene Lebensqualität^a – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason | | Pomalidomid + Dexamethason | | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason | |
|---|---|---|-------------------------------|---|---|---------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| <p>a. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, operationalisiert als Veränderung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle). Die Auswertung umfasst auch Patientinnen und Patienten, deren Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist.</p> <p>b. unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal</p> <p>c. mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>d. definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)</p> <p>e. Zusammenfassung der Subgruppen < 65 Jahre und 65–75 Jahre, da bei paarweisem Vergleich keine Interaktion nachweisbar war</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>g. eigene Berechnung: metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für die Altersgruppen < 65 Jahre und 65 bis 75 Jahre (Modell mit festem Effekt)</p> <p>h. bezogen auf ursprüngliche 3 Subgruppen</p> <p>i. definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

Morbidity

EORTC QLQ-C30

Dyspnoe

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Dyspnoe durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). In der vorliegenden Datensituation wurden die Subgruppen mit homogenen Effekten (Alter < 65 Jahre und 65 bis 75 Jahre) aggregiert (siehe Abbildung 20 in Anhang B.4).

Für die aggregierte Subgruppe aus Alter < 65 Jahre und 65 bis 75 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Subgruppe ≥ 75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid +

Dexamethason. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten < 75 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Soziale Funktion

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Dyspnoe durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). In der vorliegenden Datensituation wurden die Subgruppen mit homogenen Effekten (Alter < 65 Jahre und 65 bis 75 Jahre) aggregiert (siehe Abbildung 21 in Anhang B.4).

Für die aggregierte Subgruppe aus Alter < 65 Jahre und 65 bis 75 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Subgruppe ≥ 75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten < 75 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

2.4.1 Nachgereichte Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der patientenberichtete Endpunkt (PRO) Gesundheitszustand wurde in der Studie ICARIA-MM mit dem Instrument EQ-5D VAS erhoben. Hierzu hatte der pU in seinem Dossier [5]. Responderanalysen für die Zeit bis zu einer Veränderung um ≥ 7 , ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte in verschiedenen Operationalisierungen vorgelegt. In der Dossierbewertung wurde das Responsekriterium von ≥ 15 Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Des Weiteren wurde aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung in der Dossierbewertung die Zeit bis zur 1. Verschlechterung verwendet. Im Dossier lagen für das Responsekriterium ≥ 15 Punkte keine Subgruppenanalysen vor. Diese liefert der pU nun für alle Operationalisierungen aus dem Dossier mit seiner Stellungnahme nach [4].

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich durch die nachgereichten Daten Änderungen bezüglich der herangezogenen Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.1). Daher werden die nachgereichten Subgruppenanalysen zusammen mit den Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bewertet (siehe Abschnitt 2.4).

2.5 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen)

Tabelle 4 zeigt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die nachgereichten Auswertungen.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier und der Stellungnahme nicht unmittelbar hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik

Dyspnoe, Schmerzen, Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

Es liegen zur Zuordnung des Schweregrads für die Endpunkte Schmerzen, Diarrhö und Dyspnoe keine Informationen vor, die zu einer Einordnung als schwerwiegend / schwer führen. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen):
Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige
Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|---|--|--|
| Symptomatik | | |
| EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte | | |
| Fatigue | 15,7 vs. n. e. HR: 0,88 [0,61; 1,26]; p = 0,474 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Übelkeit und Erbrechen | n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,48; 1,77]; p = 0,811 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schmerzen | n. e. vs. n. e. HR: 0,61 [0,39; 0,95]; p = 0,026 | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c |
| Dyspnoe Alter < 75 Jahre ≥ 75 Jahre | k. A. vs. k. A. HR: 1,45 [0,88; 2,39] p = 0,147 n. e. vs. n. e. HR: 0,33 [0,12; 0,89]; p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering |
| Schlaflosigkeit | n. e. vs. n. e. HR: 1,26 [0,73; 2,19]; p = 0,408 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Appetitverlust | n. e. vs. n. e. HR: 1,11 [0,66; 1,87]; p = 0,682 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Obstipation | n. e. vs. n. e. HR: 0,69 [0,40; 1,16]; p = 0,158 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen):
Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige
Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|---|--|--|
| Diarrhö | n. e. vs. n. e. HR: 0,41 [0,18; 0,90] p = 0,022 | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c |
| EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte | | |
| Krankheitssymptome | n. e. vs. n. e. HR: 0,61 [0,36; 1,03]; p = 0,062 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,48; 1,35]; p = 0,406 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitszustand (EQ-5D, VAS) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte | | |
| EQ-5D VAS | n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,48; 1,30]; p = 0,351 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte | | |
| globaler Gesundheitsstatus | n. e. vs. n. e. HR: 0,65 [0,43; 0,96]; p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering |
| körperliche Funktion | n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,53; 1,20]; p = 0,275 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Rollenfunktion | n. e. vs. n. e. HR: 0,50 [0,33; 0,76]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| emotionale Funktion | n. e. vs. n. e. HR: 0,95 [0,57; 1,59]; p = 0,859 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| kognitive Funktion | n. e. vs. n. e. HR: 0,91 [0,58; 1,44]; p = 0,696 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen): Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|--|--|--|
| soziale Funktion Alter < 75 Jahre ≥ 75 Jahre | k. A. vs. k. A. HR: 1,06 [0,68; 1,65]; p = 0,806 n. e. vs. n. e. HR: 0,23 [0,08; 0,65]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich |
| EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte | | |
| Körperbild | n. e. vs. n. e. HR: 0,93 [0,52; 1,67]; p = 0,802 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Zukunftsperspektive | n. e. vs. n. e. HR: 0,71 [0,45; 1,11]; p = 0,129 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| Abbruch wegen UEs | n. e. vs. n. e. HR: 1,63 [0,97; 2,72]; p = 0,062 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Myeloma 20; R-ISS: Revised International Staging-System; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | |

In Tabelle 5 sind die positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason gegenübergestellt.

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|---|---|
| nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyspnoe <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter \geq 75 Jahre Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering | – |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ globaler Gesundheitsstatus: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ soziale Funktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter \geq 75 Jahre Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich | – |
| – | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| – | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchitis Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen. Ergebnisse, die Grundlage für die Nutzenbewertung waren, jedoch wegen der in Folge der Stellungnahme geänderten Datenlage nicht mehr berücksichtigt werden, sind durchgestrichen. | |
| Daten zu infusionsbedingten Reaktionen sowie Daten zum Datenschnitt 2 für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen. | |
| UEs: unerwünschte Ereignisse | |

Im vorliegenden Addendum zeigen sich für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mehrere positive Effekte bei den Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dabei zeigen sich 2 der Effekte (Dyspnoe, soziale Funktion) nur in der Population der über 75-jährigen. Diese 2 Effekte führen jedoch nicht zu einer getrennten Zusatznutzenaussage für unterschiedliche Patientengruppen. So liegen zum einen für diese Subgruppenauswertungen keine Sensitivitätsanalysen (siehe dazu Abschnitt 2.1) vor, welche die Betrachtung der dauerhaften Verschlechterung unterstützen könnten. Zum anderen sind die Vorteile für die Intervention in der EORTC Skala Dyspnoe vor dem Hintergrund der fehlenden Auswertungen zu Infusionsbedingten Reaktionen (welche im Interventionsarm gehäuft auftreten und etwa zur Hälfte Dyspnöen darstellen, siehe dazu Tabelle

28 in der Dossierbewertung A21-61) nicht eindeutig zu interpretieren. Die Interpretierbarkeit ist des Weiteren dadurch eingeschränkt, dass die Lage der Erhebungszeitpunkte des EORTC nicht geeignet ist, die Auswirkungen der Infusionsbedingten Reaktionen (wie Dyspnö) zu erfassen, da die Erhebung der Skalen in einem größeren zeitlichen Abstand zur Infusion erfolgt und die Infusionsbedingten Symptome außerhalb des vom Fragebogen abgefragten Zeitraums auftreten (siehe dazu Dossierbewertung A21-61 S.29).

Insgesamt werden die positiven Effekte in der Gesamtpopulation bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus – Ausmaß: gering; Rollenfunktion – Ausmaß: beträchtlich) in der im Addendum vorliegenden Datensituation durch die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen (Nachteile vom Ausmaß beträchtlich) aufgewogen. Bei dieser Abwägungsentscheidung wird auch berücksichtigt, dass weiterhin Daten zum 2. Datenschnitt zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen.

Für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die ≥ 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, liegt somit kein Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason vor.

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason aus der Dossierbewertung A21-61 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-61 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 6: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b |
|---|--|--|
| Erwachsene Patienten und Patientinnen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die ≥ 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A21-61 sind fett markiert.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom nach ≥ 2 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;

Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 17.08.2021]. URL:

https://www.iqwig.de/download/a21-61_isatuximab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

2. Sanofi-Aventis. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1176: Isatuximab (multiples Myelom nach ≥ 2 Vortherapien); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung.

[Demnächst verfügbar unter: [https://www.g-](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#beschluesse)

[ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#beschluesse](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#beschluesse) im Dokument

"Zusammenfassende Dokumentation"].

3. Sanofi-Aventis. Nachreichung zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1176:

Isatuximab (multiples Myelom nach ≥ 2 Vortherapien); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB

V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: [https://www.g-](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#beschluesse)

[ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#beschluesse](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#beschluesse) im Dokument

"Zusammenfassende Dokumentation"].

4. Sanofi-Aventis. Zusatzanalysen eingereicht mit der Stellungnahme zum IQWiG-Bericht

Nr. 1176: Isatuximab (multiples Myelom nach ≥ 2 Vortherapien); Nutzenbewertung gemäß §

35a SGB V; Dossierbewertung [unveröffentlicht].

5. Sanofi-Aventis. Isatuximab (SARCLISA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB

V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: [https://www.g-](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#dossier)

[ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#dossier](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#dossier).

Anhang A Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS

Tabelle 7: Ergebnisse – Zeit bis zur dauerhaften^a Verschlechterung (Gesundheitszustand – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason | | Pomalidomid + Dexamethason | | Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|--|---|---|-------------------------------|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| ICARIA-MM | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur dauerhaften^a Verschlechterung^c | | | | | |
| 7 Punkte | 154 | n. e. [15,5; n. b.] 49 (31,8) | 153 | n. e. [12,0; n. b.] 54 (35,3) | 0,74 [0,50; 1,09]; 0,127 |
| 10 Punkte | 154 | n. e. [15,5; n. b.] 44 (28,6) | 153 | n. e. 45 (29,4) | 0,81 [0,53; 1,22]; 0,310 |
| <p>a. Eine dauerhafte Verschlechterung war operationalisiert als eine Veränderung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle). Die Auswertung umfasst Patientinnen und Patienten, deren Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist.</p> <p>b. HR und KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basiert auf stratifizierten Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren sind Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.</p> <p>c. definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 7 oder 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)</p> <p>HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | |

Anhang B Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte

B.1 Morbidität

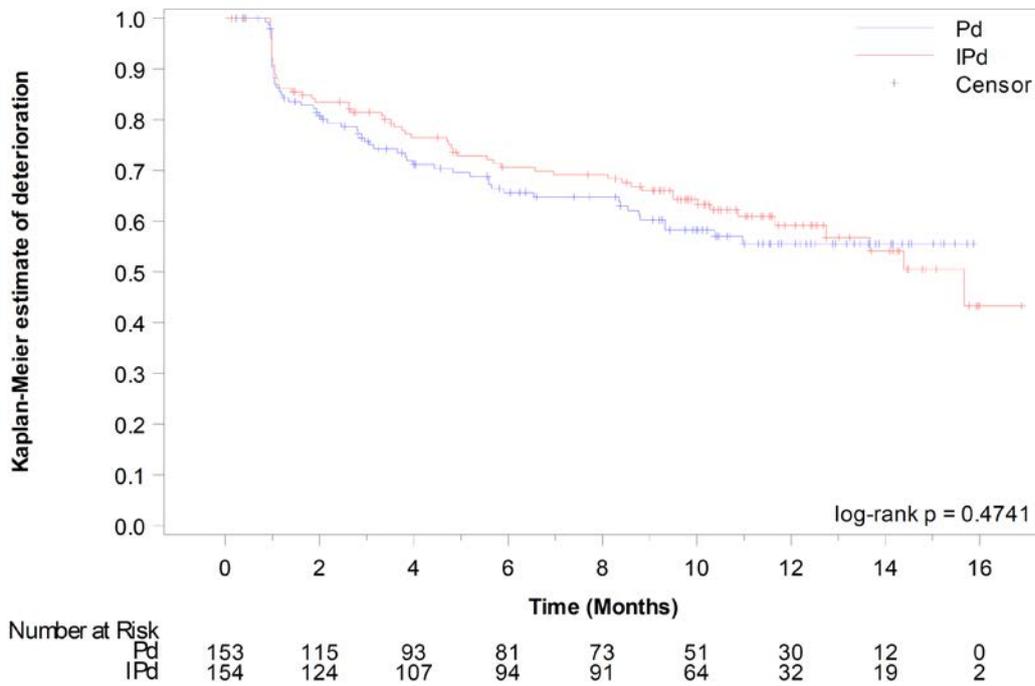


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

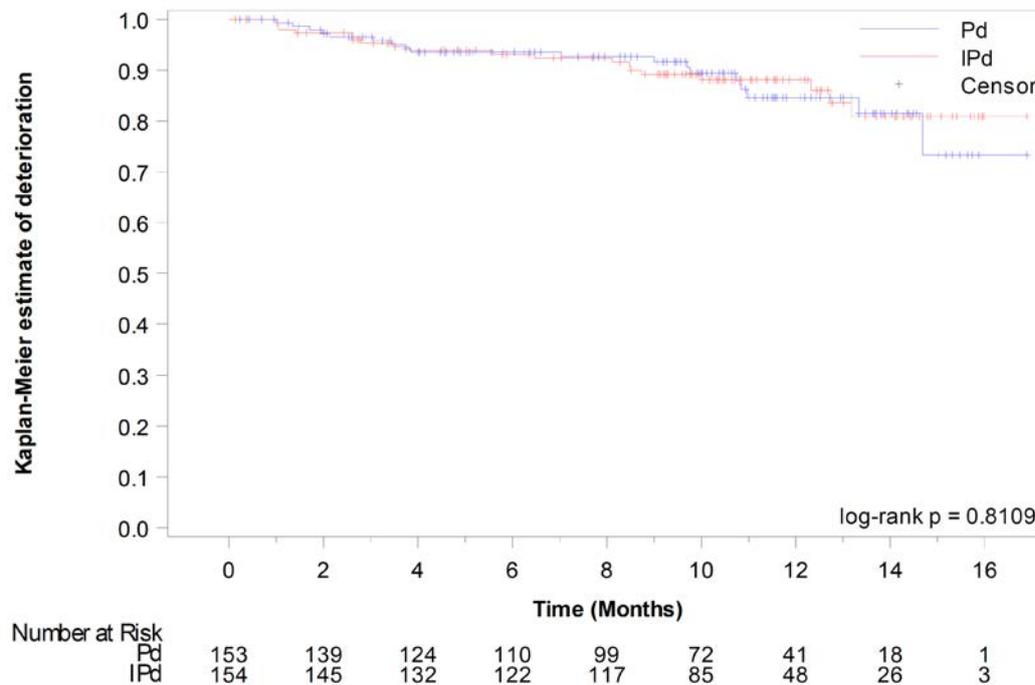


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

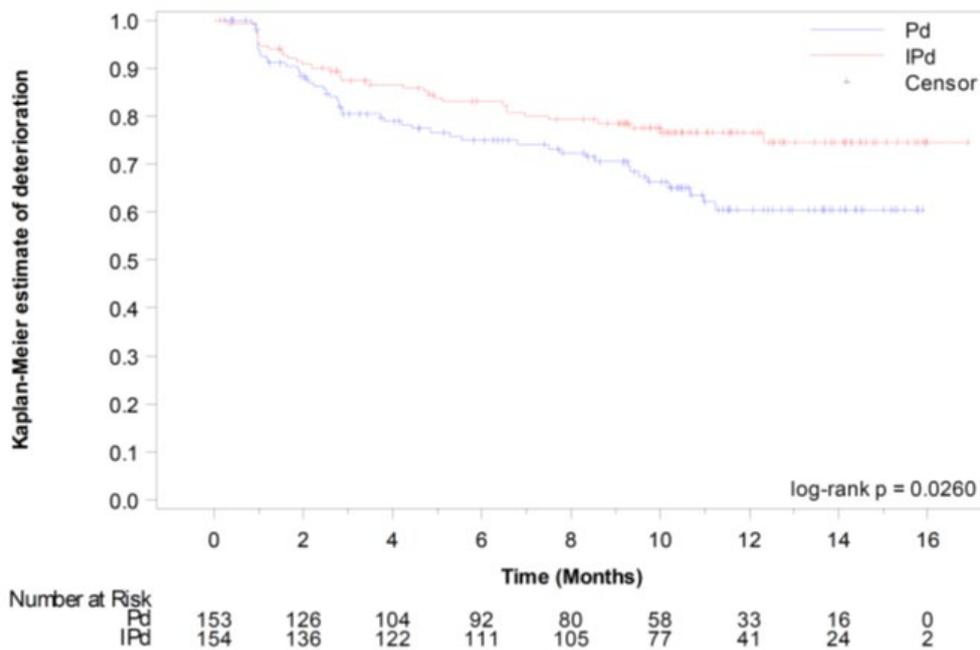


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerzen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

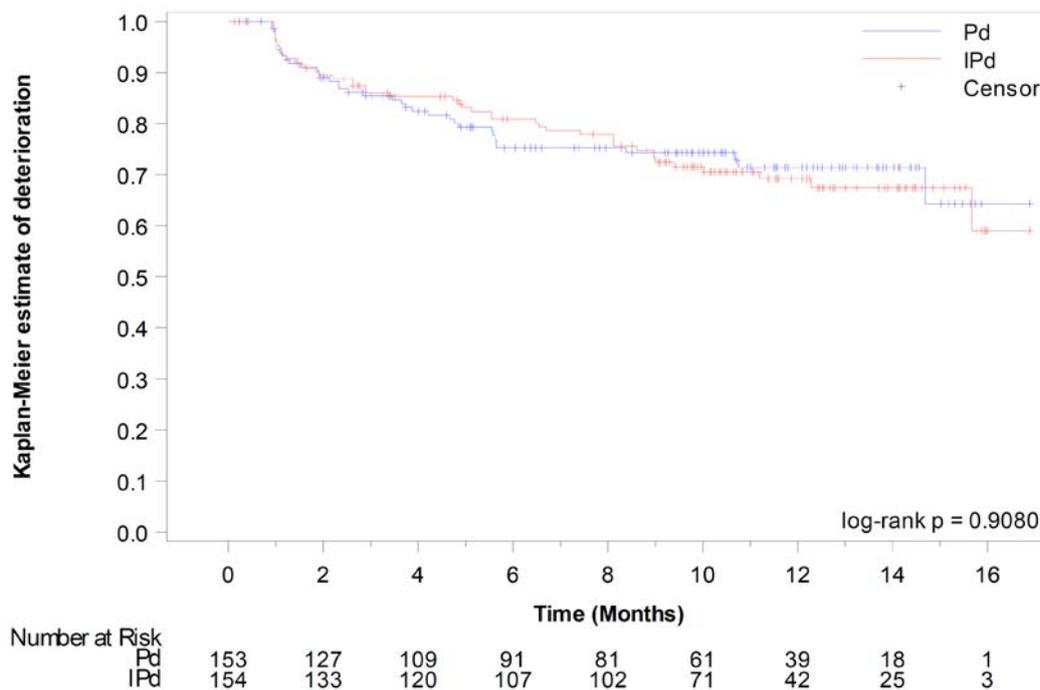


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

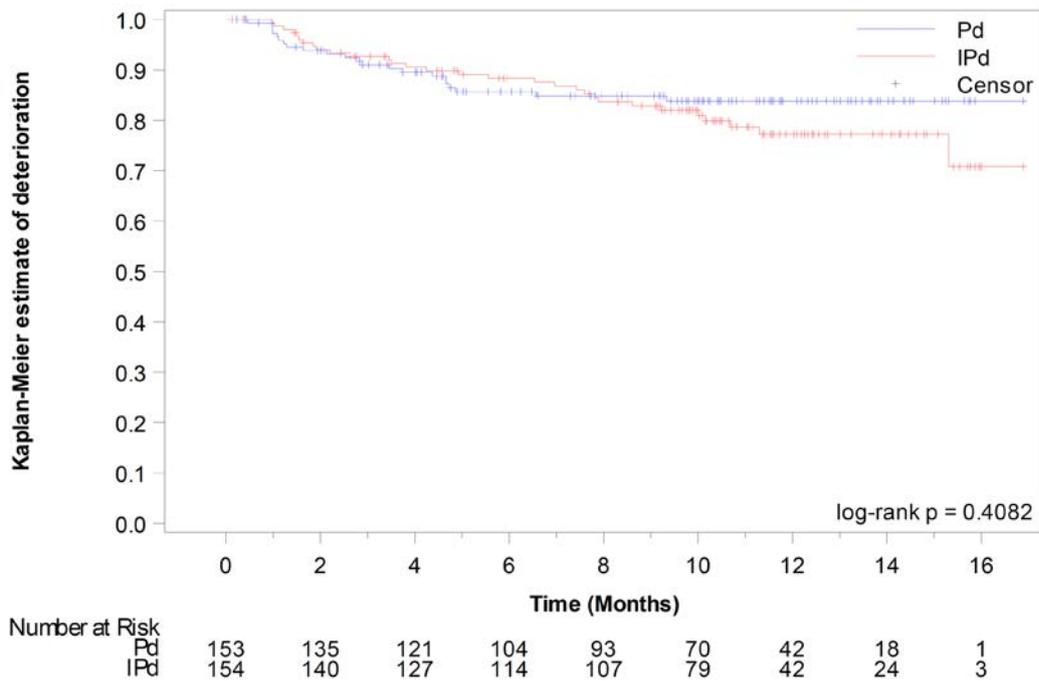


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

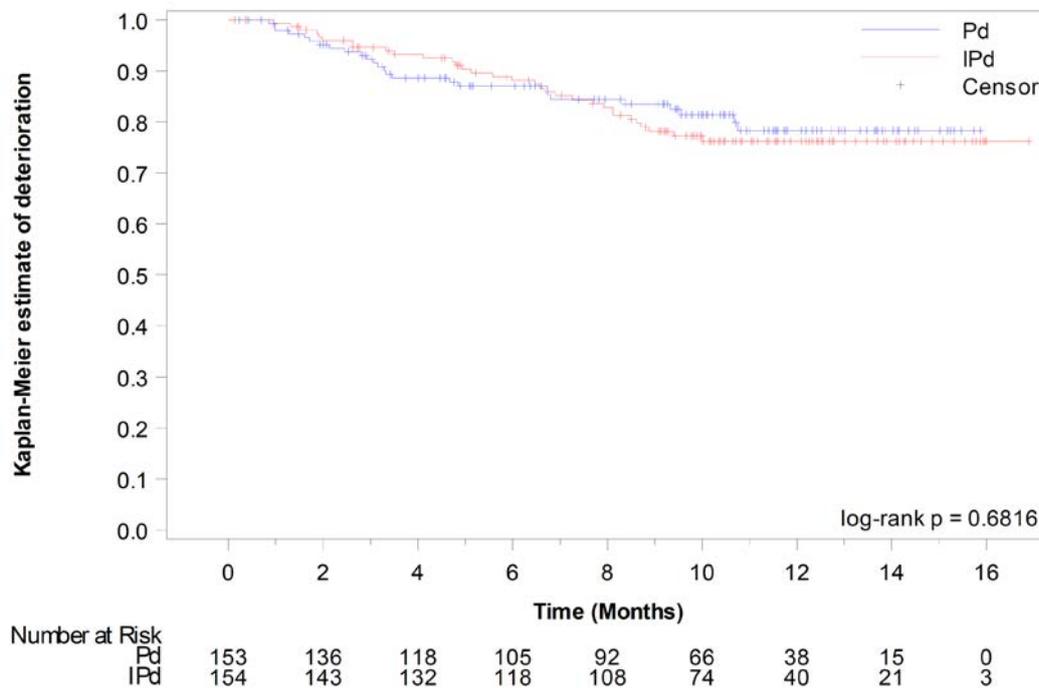


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitlosigkeit, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

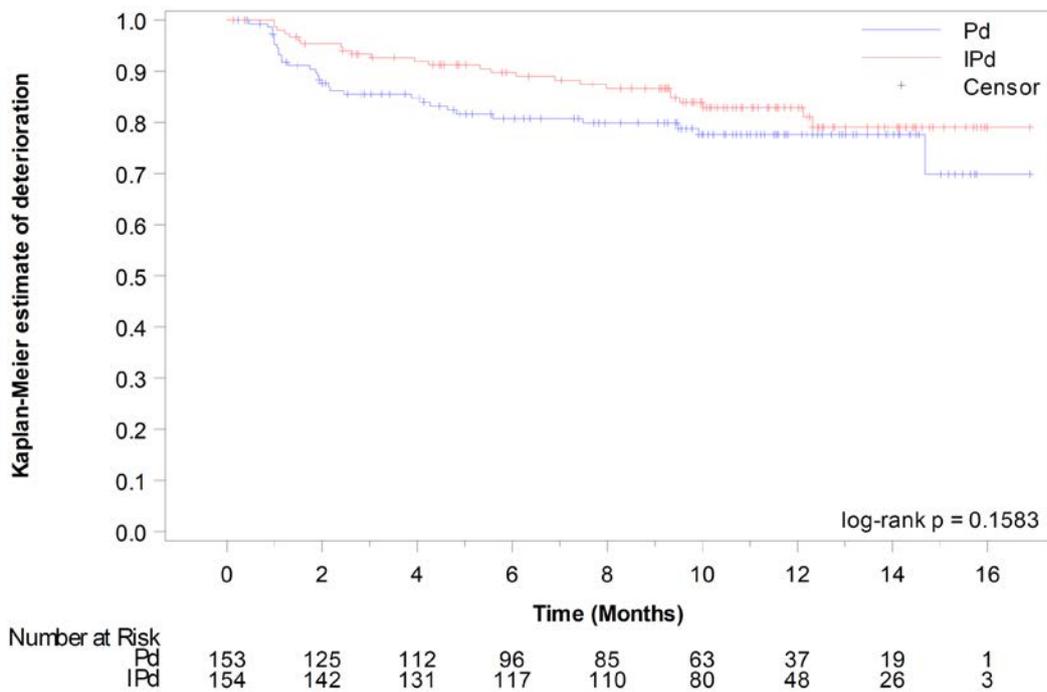


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Obstipation, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

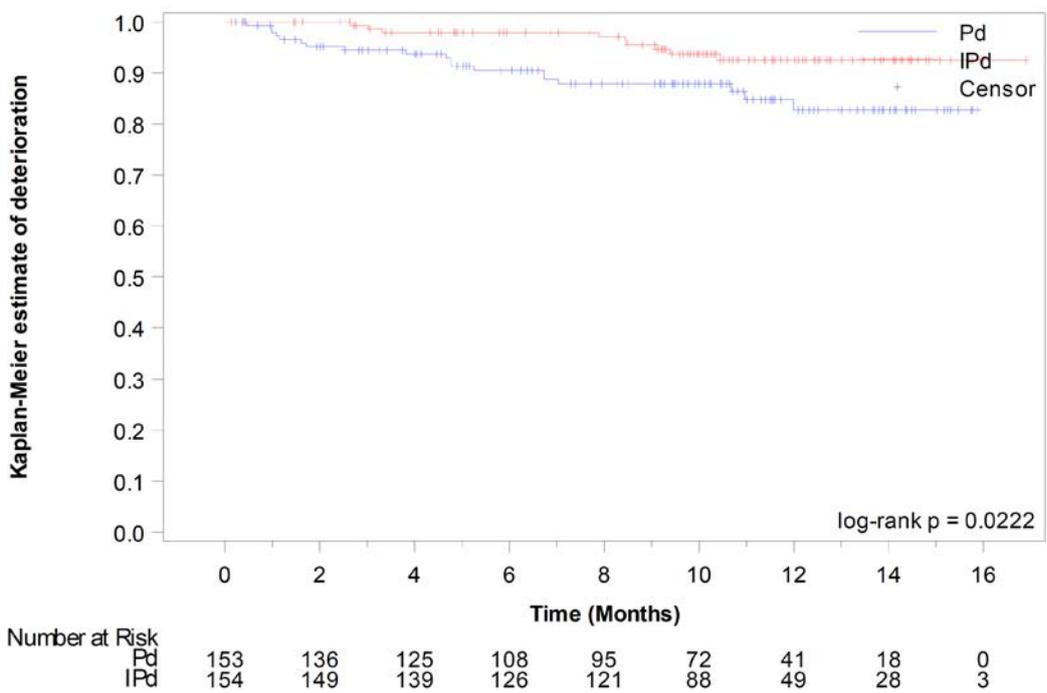


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

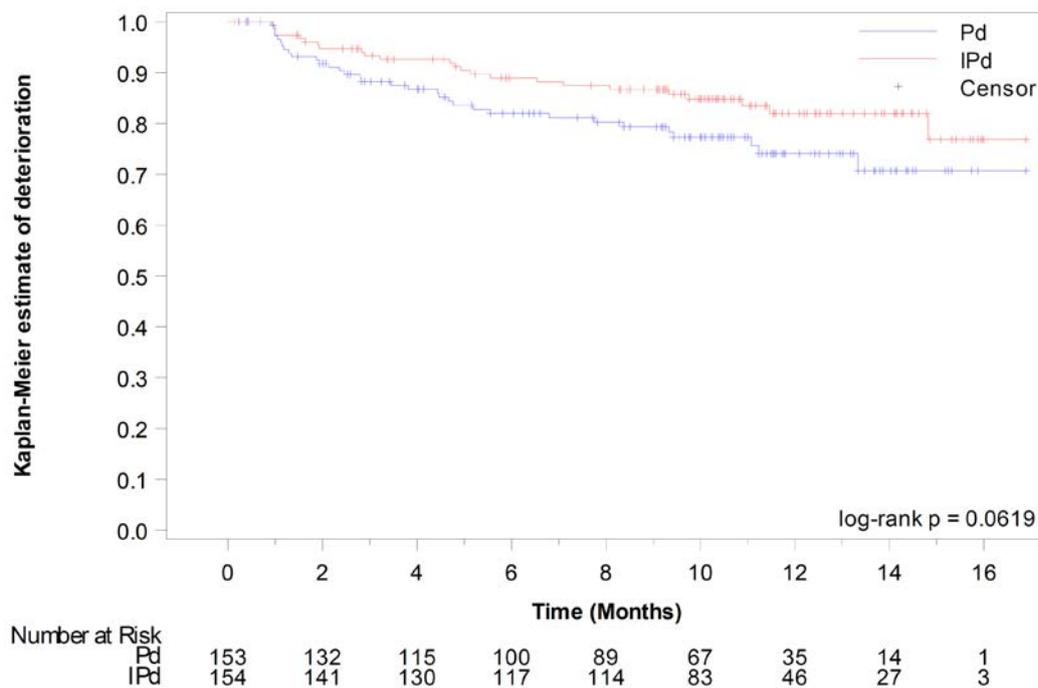


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

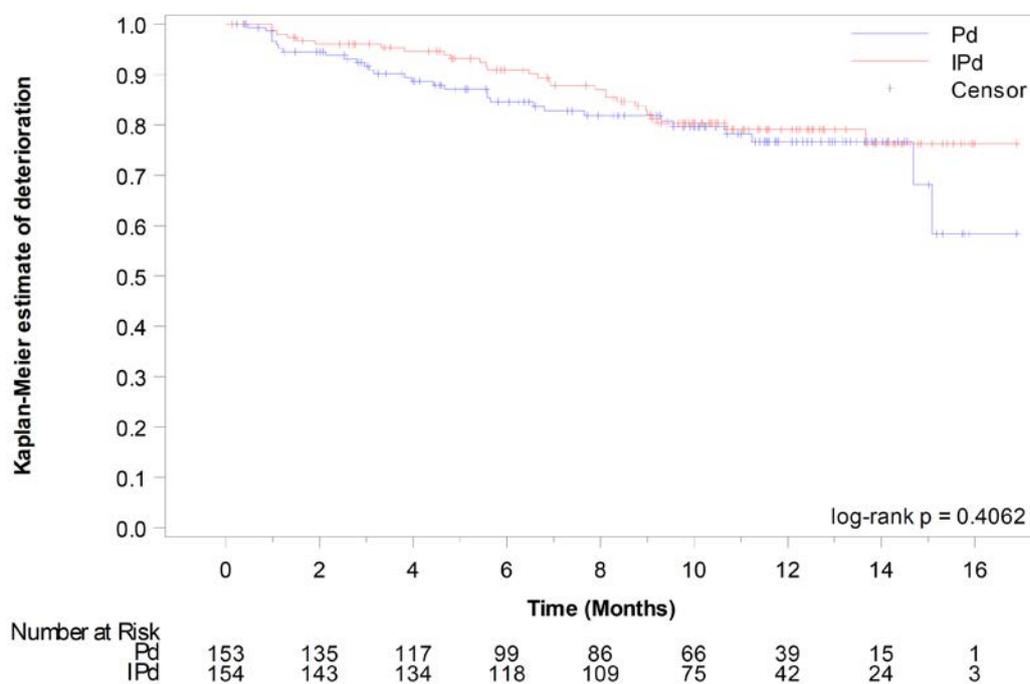


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Nebenwirkungen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

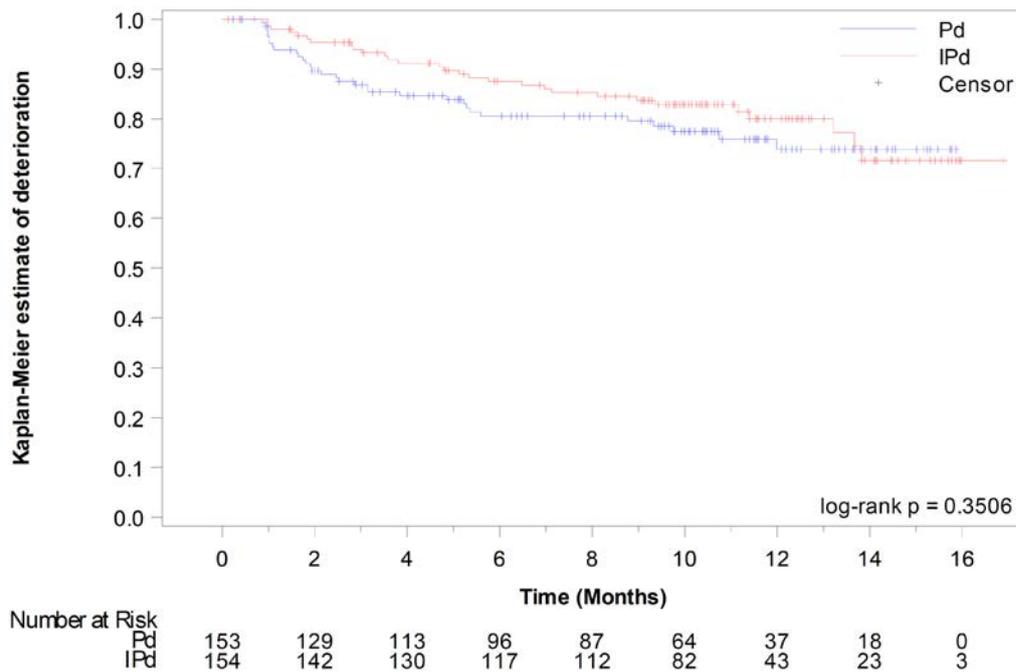


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

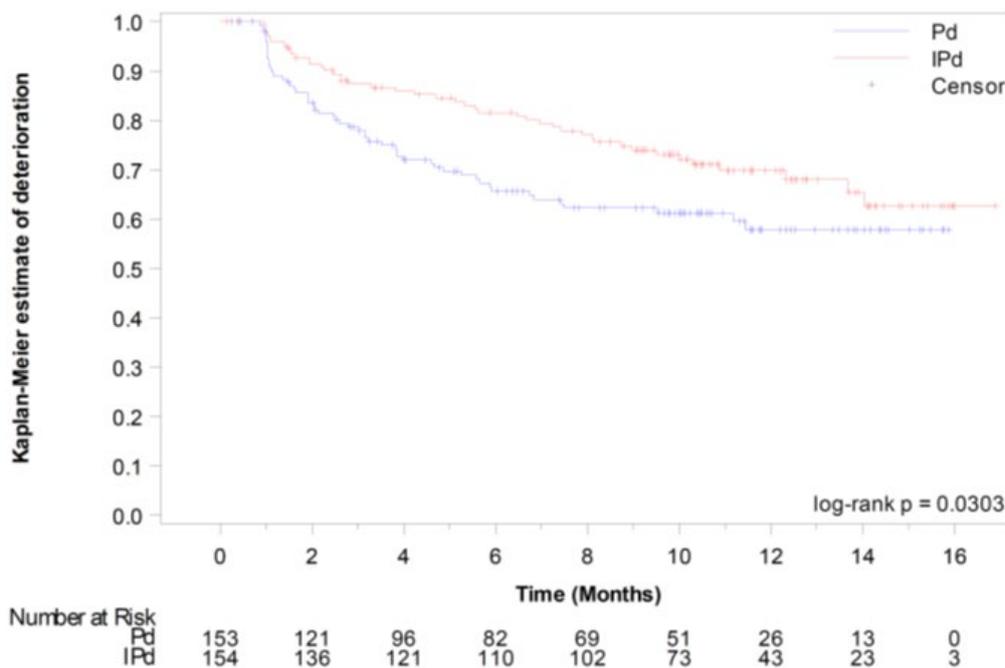


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

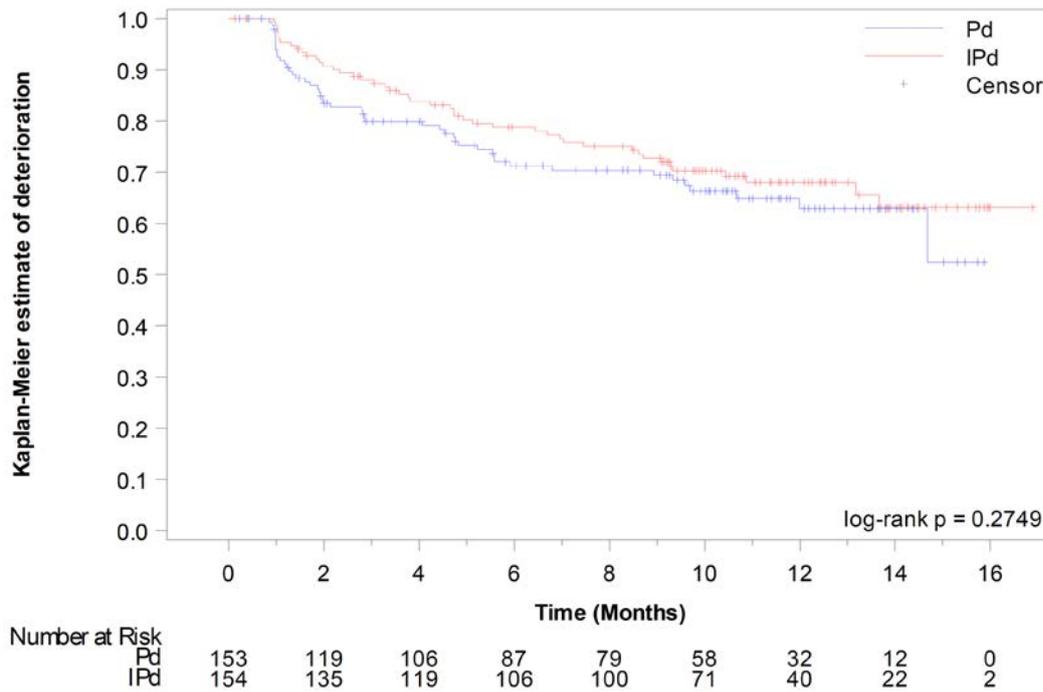


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

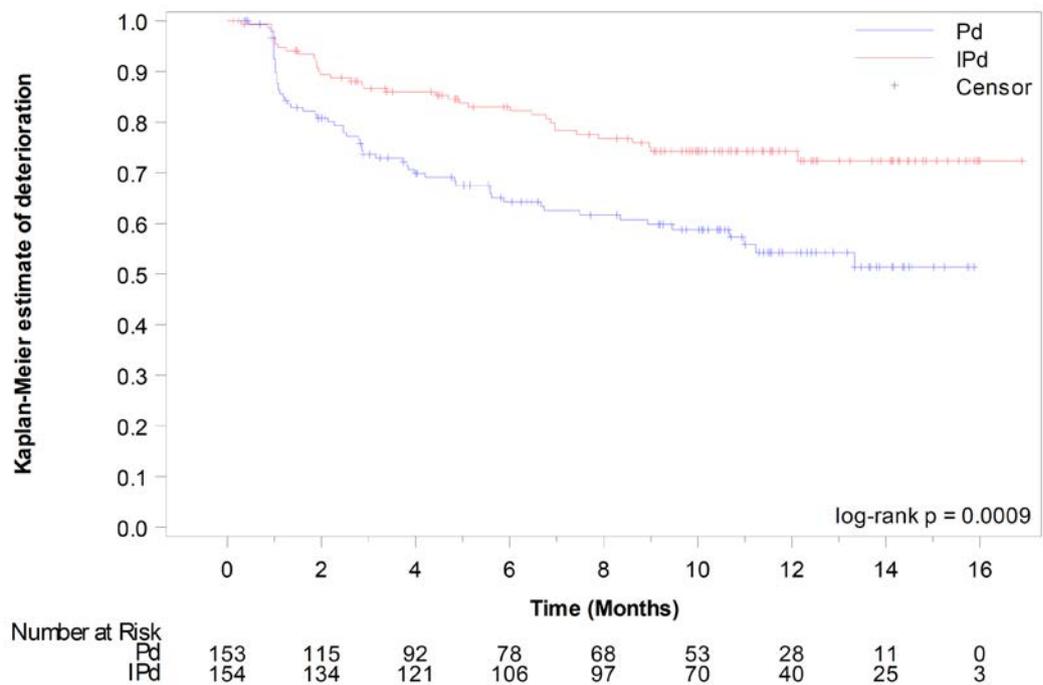


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

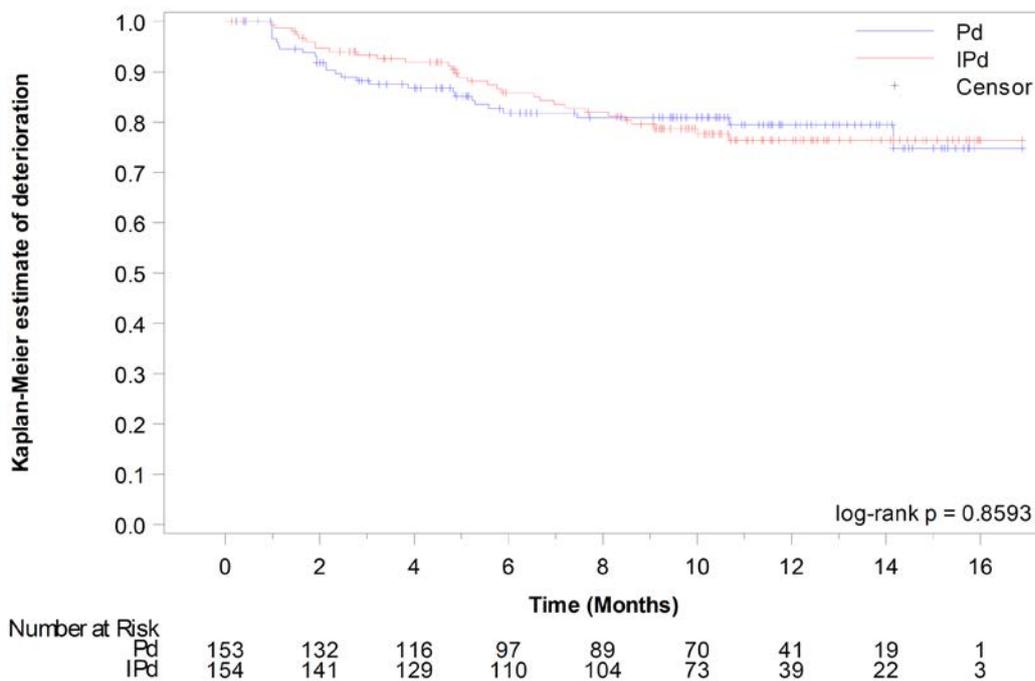


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

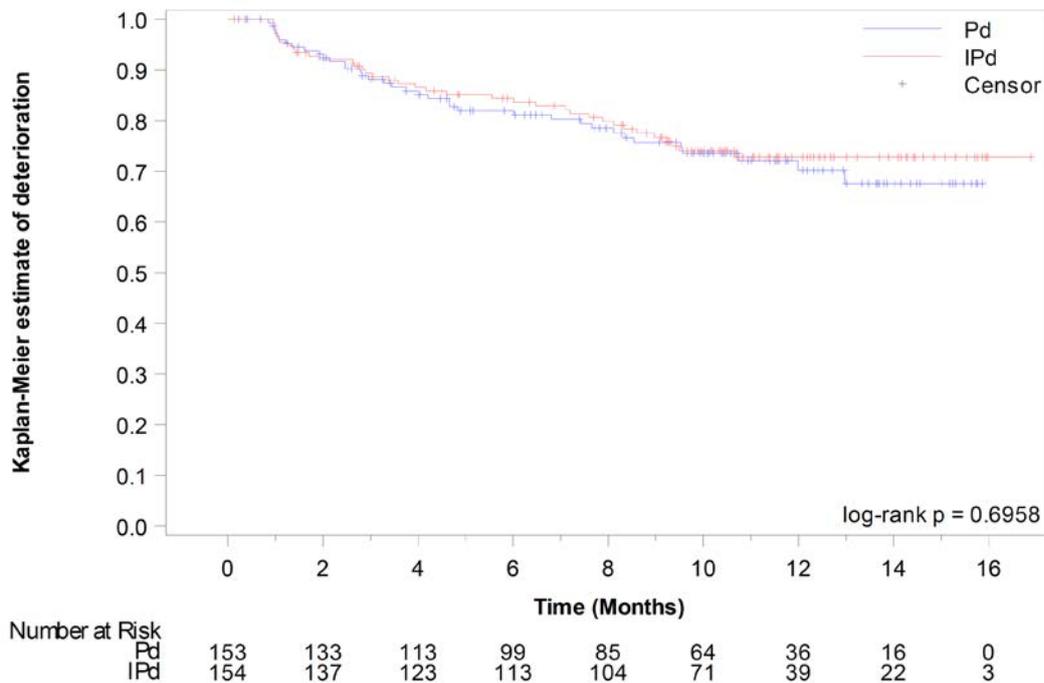


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

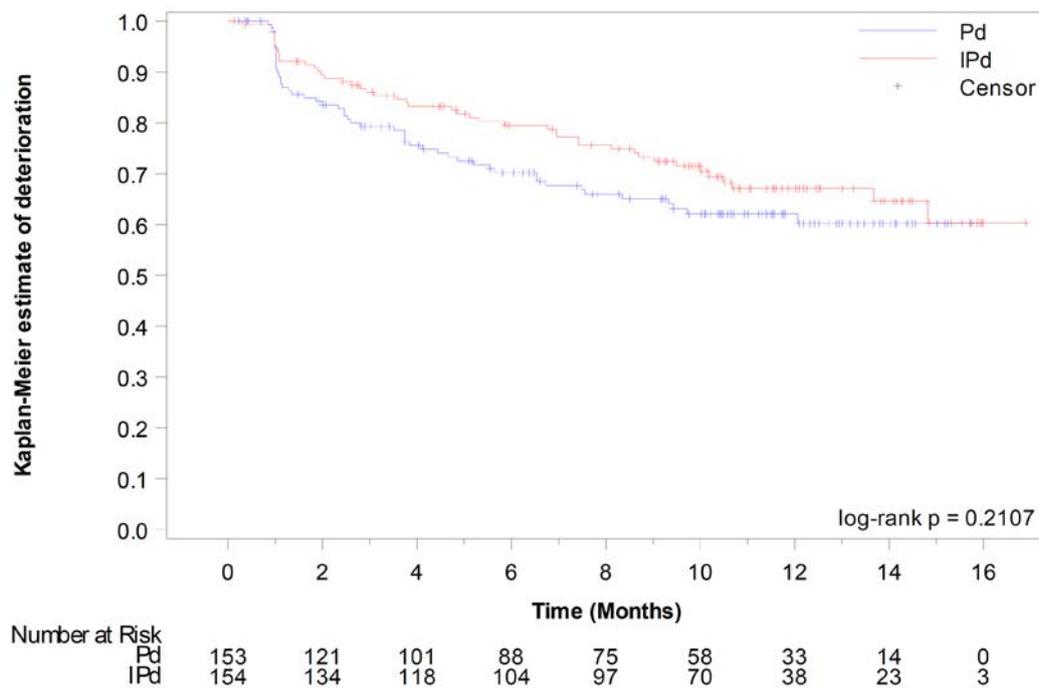


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

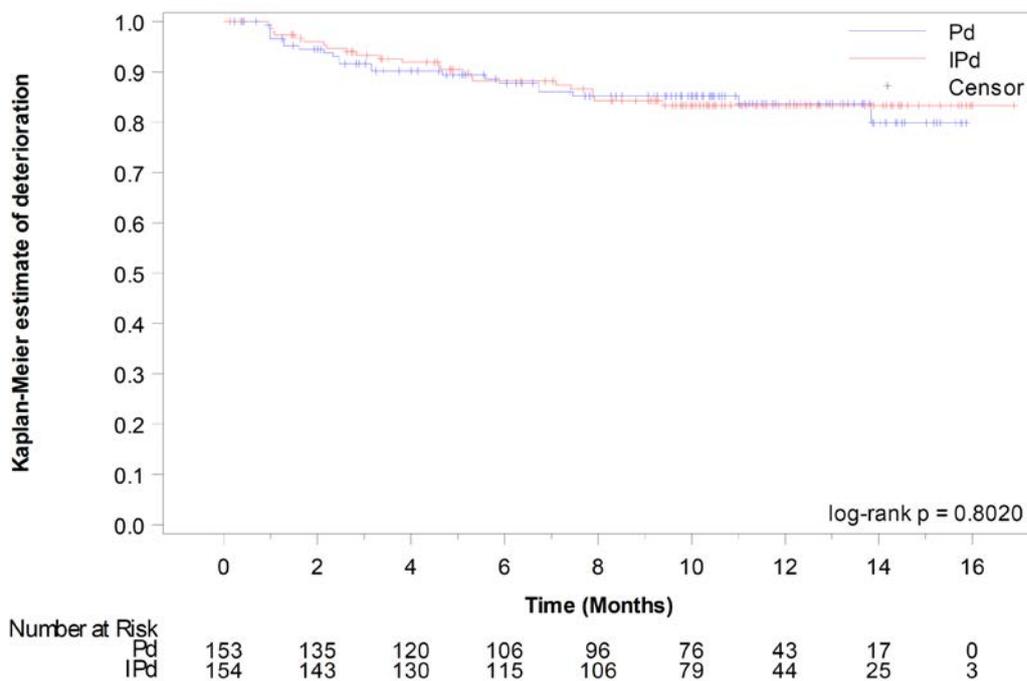


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

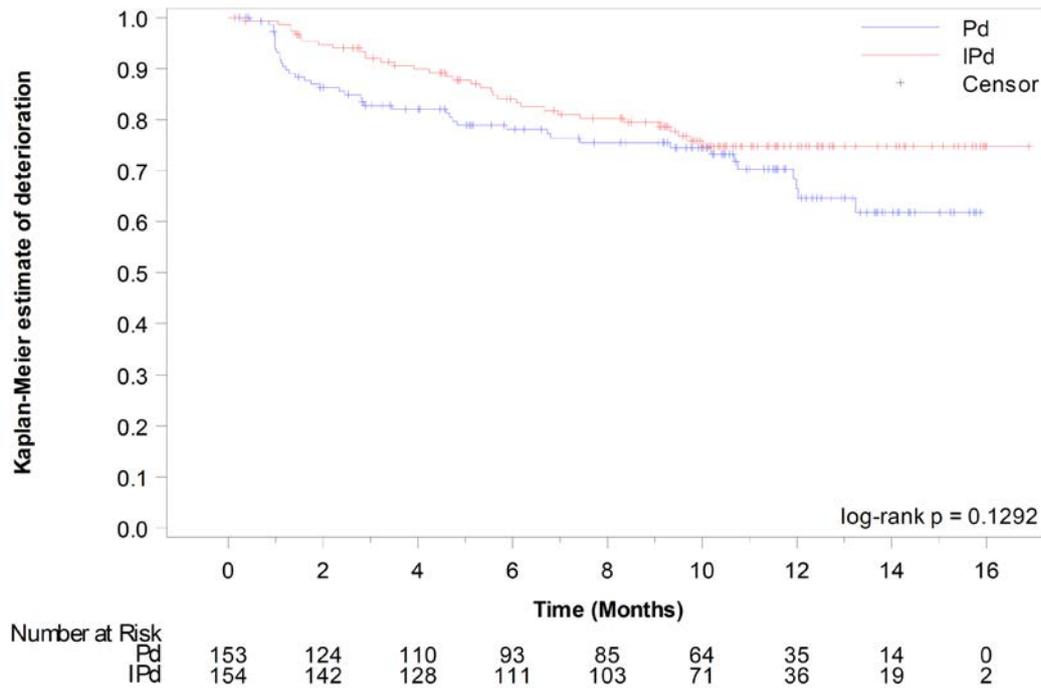


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

B.3 Nebenwirkungen

Der pU hat in der Stellungnahme keine Kaplan-Meier-Kurven zu Abbruch wegen UEs für den 2. DS vorgelegt.

B.4 Subgruppenanalysen

Zu den Subgruppen den Endpunkten zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen in Modul 4 B lediglich Kaplan-Meier-Kurven für solche Subgruppen vor, in denen sich eine statistisch signifikante Interaktion nach den Berechnungen des pU gezeigt haben.

Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

IPd vs. Pd
Dyspnoe (EORTC QLQ-C30)

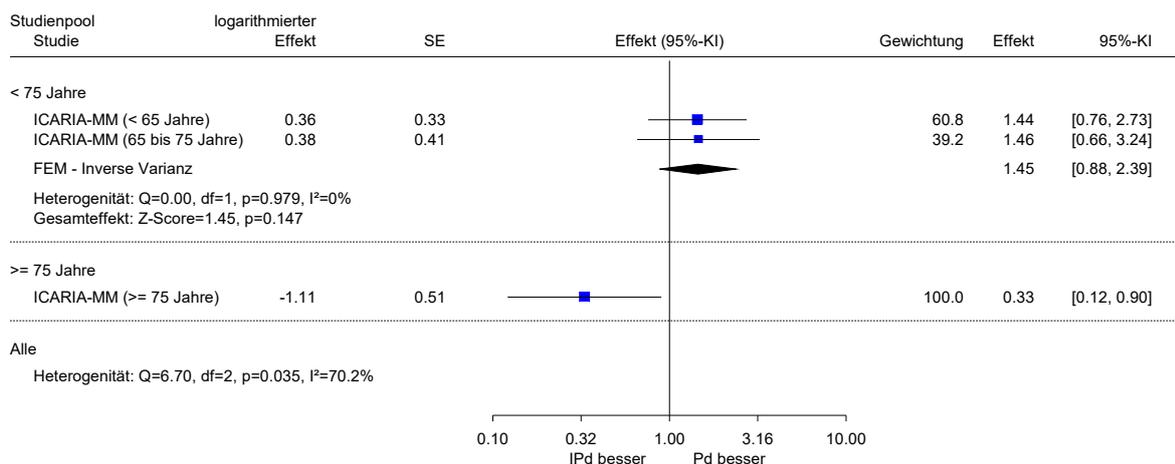


Abbildung 20: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (Alter < 75 Jahre vs. Alter ≥ 75 Jahre) zu EORTC QLQ C30, Dyspnoe, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

IPd vs. Pd
soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)

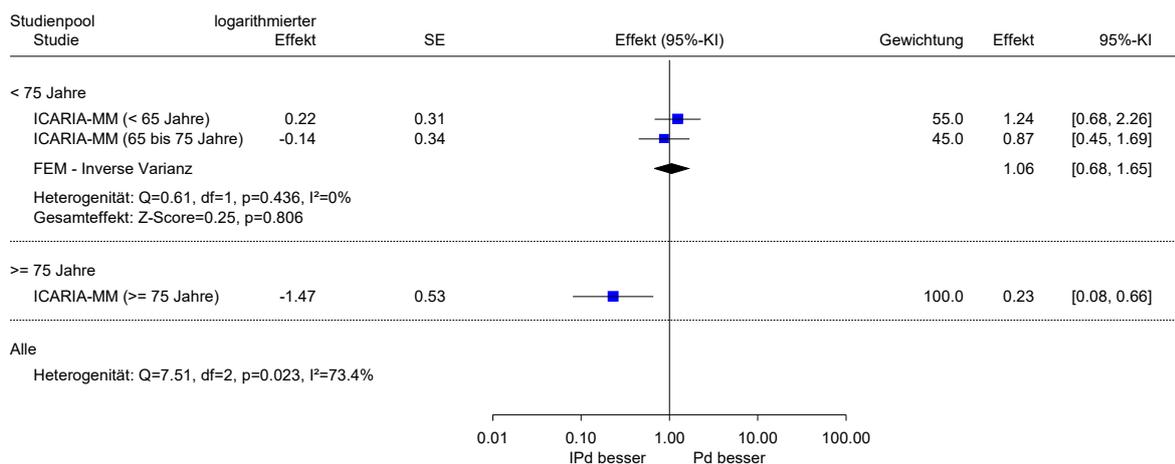


Abbildung 21: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (Alter < 75 Jahre vs. Alter ≥ 75 Jahre) zu EORTC QLQ C30, soziale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)