



IQWiG-Berichte – Nr. 1276

**Daratumumab
(multiples Myelom) –
Addendum zum Auftrag A21-101**

Addendum

Auftrag: A21-170
Version: 1.0
Stand: 21.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Daratumumab (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A21-101

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-170

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

- Katrin Nink
- Lisa Junge
- Jona Lilienthal
- Sabine Ostlender

Schlagwörter

Daratumumab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03180736

Keywords

Daratumumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03180736

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Patientenberichtete Endpunkte	2
2.2 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	5
Anhang A Ergebnisse der Teilpopulation (Studie APOLLO)	6
Anhang B Abbildungen zu den Analysen der Teilpopulation (Studie APOLLO)	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
Tabelle 2: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, Teilpopulation.....	8
Tabelle 4: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, Teilpopulation.....	11
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 1 (21.07.2020), Teilpopulation.....	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020).....	13
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerz, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	14
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	15
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	16
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	17
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	18
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitlosigkeit, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	19
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Obstipation, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	20
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	21
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	22

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Nebenwirkung der Therapie, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	23
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	24
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	25
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	26
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	27
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	28
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	29
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	30
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (≥ 65 Jahre), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	31
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	32

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Geschlecht (männlich), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	33
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zu QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Geschlecht (weiblich), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)	34
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 15.11.2020)	35
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 15.11.2020)	36
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zu Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 15.11.2020)	37
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu Lymphopenie (PT, schwere UEs), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 15.11.2020)	38
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 15.11.2020)	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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 21.12.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-101 (Daratumumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Daratumumab wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (Fragestellung 2 der Dossierbewertung), die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) APOLLO eingeschlossen. In dieser Studie wurde Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen. Die Bewertung basierte auf einer Teilpopulation der Studie, die Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression sowohl unter als auch nach der letzten Therapie umfasst und damit auch Patientinnen und Patienten, die nicht unter das Anwendungsgebiet der Vergleichstherapie Pomalidomid + Dexamethason fallen (d. h. Patientinnen und Patienten, die nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben). Aufgrund des hinreichend großen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie wurde diese Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat mit seiner Stellungnahme [2] Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie einschließlich Auswertungen mit neuen Operationalisierungen zu patientenberichteten Endpunkten vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der folgenden Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Auswertung der Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte.
- Sofern notwendig Auswertung der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie. Sofern möglich wird auch eine summarische Betrachtung, inwieweit sich durch die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegten Ergebnisse Änderungen in der Aussage zum Zusatznutzen ergeben, als ausreichend erachtet.

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 Patientenberichtete Endpunkte

In seinem Dossier hat der pU Responderanalysen mit der Operationalisierung Zeit bis zur 1. Verschlechterung bzw. Verbesserung um eine jeweils relevante Responseschwelle vorgelegt [3]. Folgende Auswertungen zur Zeit bis zur Verschlechterung wurden für die Nutzenbewertung herangezogen:

- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC QLQ – Multiple Myeloma 20 (EORTC QLQ-MY20): Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS): Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-MY20: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

Mit seiner Stellungnahme hat der pU nun Auswertungen mit neuen Operationalisierungen zur Zeit bis zur Verschlechterung / Verbesserung zu verschiedenen Responseschwellen der genannten Erhebungsinstrumente vorgelegt, die er als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung / Verbesserung sowie Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung / Verbesserung bezeichnet. Nachfolgend wird wie in der Dossierbewertung [1] ausschließlich die Verschlechterung betrachtet. Dies entspricht dem Auftrag des G-BA.

Relevanz der nachgereichten Auswertungen

Mit seinem Dossier hat der pU bereits Auswertungen mit geeigneten Operationalisierungen zu patientenberichteten Endpunkten (Zeit bis zur 1. Verschlechterung) vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die im statistischen Analyseplan präspezifizierte Auswertungsart. Der pU begründet sein Vorgehen, mit der Stellungnahme neue Auswertungen vorzulegen, mit der zusätzlichen Relevanz der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Indikation des multiplen Myeloms und verweist auf das Verfahren zu Isatuximab [4] [5]. Dort wurde zwar beschrieben, dass der dauerhaften Verschlechterung eine höhere Relevanz zugesprochen wird. Dies allerdings in einer Datensituation, in der sowohl Auswertungen zur 1. als auch zur dauerhaften Verschlechterung bereits mit dem Dossier und nicht erst nach Bewertung der im Dossier zunächst eingereichten Daten (Dossierbewertung) vorgelegt wurden.

In der vorliegenden Situation lässt sich daher eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Auch wenn die nachgereichten Analysen zur dauerhaften Verschlechterung grundsätzlich geeignete Auswertungen darstellen, hat das Argument der potenziell

ergebnisgesteuerten Berichterstattung hier ein höheres Gewicht. Die nachgereichten Analysen zur dauerhaften Verschlechterung werden daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse werden auftragsgemäß ergänzend in Anhang A dargestellt.

Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung in den nachgereichten Auswertungen

Beide vom pU mit der Stellungnahme vorgelegte Operationalisierungen zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung sind definiert als eine Verschlechterung um das jeweilige Responsekriterium im Vergleich zum Studienbeginn, bei welcher das Responsekriterium in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt. Tod wegen Progression wurde wie im Dossier nicht als Verschlechterung definiert. Die beiden Operationalisierungen unterscheiden sich jedoch im Umgang mit den Patientinnen und Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben:

- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung: Patientinnen und Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, werden als Responder gewertet.
- Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung: Patientinnen und Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, werden als Non-Responder gewertet.

Grundsätzlich entspricht eine einmalige Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt nicht einer dauerhaften Verschlechterung. Insgesamt umfasst daher nur die vom pU als bestätigte dauerhafte Verschlechterung bezeichnete Operationalisierung Patientinnen und Patienten, die sich dauerhaft, also mindestens in 2 aufeinanderfolgenden Erhebungen, verschlechtert haben. Nachfolgend wird nur für diese Operationalisierung die Bezeichnung „dauerhafte Verschlechterung“ verwendet und diese werden ergänzend in Anhang A dargestellt.

Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie

Der pU hat die Auswertungen der dauerhaften Verschlechterung für die patientenberichteten Endpunkte ausschließlich für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie vorgelegt. Um diese neuen Auswertungen einordnen zu können, werden ergänzend in Anhang A auch Angaben zu Patientencharakteristika sowie Ergebnisse der übrigen Endpunkte, spezifischen UEs sowie Subgruppenanalysen für diese Teilpopulation dargestellt.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Daratumumab aus der Dossierbewertung A21-101 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Daratumumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-101 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren ^b	▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor erhielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben ^b	▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) 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
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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 [online]. 2021 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-101_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Janssen-Cilag. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1231: Daratumumab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/725/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/725/#dossier>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom nach ≥ 2 Vortherapien); Addendum zum Auftrag A21-61 [online]. 2021 [Zugriff: 13.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-124_isatuximab_addendum-zum-auftrag-a21-61_v1-0.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) [online]. 2021 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7999/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_D-675_TrG.pdf.

Anhang A Ergebnisse der Teilpopulation (Studie APOLLO)Tabelle 2: Charakterisierung der Teilpopulation^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N^b = 106	Pomalidomid + Dexamethason N^b = 105
APOLLO		
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (10)	67 (9)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	41 / 59
Abstammung, n (%)		
weiß	96 (91)	93 (89)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (1)	0 (0)
asiatisch	1 (1)	1 (1)
unbekannt	8 (8)	11 (10)
ECOG-PS zu Randomisierung, n (%)		
0	68 (64)	48 (46)
≥ 1	38 (36)	57 (54)
ISS-Stadium zu Studienbeginn, n (%)		
I	46 (43)	42 (40)
II	33 (31)	39 (37)
III	27 (26)	24 (23)
R-ISS-Stadium, n (%)		
I	17 (16)	15 (14)
II	51 (48)	65 (62)
III	16 (15)	11 (10)
fehlend	22 (21) ^c	14 (13) ^c
Zytogenetische Risikogruppe, n (%)		
Standardrisiko	43 (41)	50 (48)
Hochrisiko ^d	32 (30)	24 (23)
fehlend	31 (29) ^c	31 (30) ^c
Myelom-Typ anhand Immunfixation, n (%)		
IgG	60 (57)	60 (57)
IgA	22 (21)	17 (16)
IgM	0 (0)	0 (0)
IgD	1 (1)	2 (2)
Leichtketten	19 (18)	23 (22)
Kappa	7 (7)	15 (14)
Lambda	12 (11)	8 (8)
biklonal	1 (1)	0 (0)
negative Immunfixation	3 (3)	3 (3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	4,9 (2,9)	5,4 (3,6)

Tabelle 2: Charakterisierung der Teilpopulation^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason N^b = 106	Pomalidomid + Dexamethason N^b = 105
Anzahl vorheriger Therapien, n (%)		
2–3	90 (85)	87 (83)
≥ 4	16 (15)	18 (17)
Vortherapien, n (%)		
alkylierende Wirkstoffe	97 (92)	96 (91)
Anthrazykline	29 (27)	27 (26)
PI + IMiD	106 (10)	105 (10)
PI + IMiD + alkylierende Wirkstoffe	97 (92)	96 (91)
Bortezomib + Lenalidomid	103 (97)	101 (96)
Elotuzumab	6 (6)	5 (5)
Panobinostat	1 (1)	5 (5)
Bortezomib + Lenalidomid + Carfilzomib	25 (24)	31 (30)
Bortezomib + Lenalidomid + Carfilzomib + Thalidomid	13 (12)	14 (13)
Refraktärität gegenüber vorherigen Therapien, n (%)		
der letzten vorherigen Therapie	106 (100)	105 (100)
Lenalidomid in der letzten vorherigen Therapie	78 (74) ^c	72 (69) ^c
PI	66 (49) ^{c, e}	69 (51) ^{c, e}
IMiD	103 (76) ^{c, e}	104 (77) ^{c, e}
PI und IMiD	59 (44) ^{c, e}	59 (44) ^{c, e}
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^f	k. A. ^f
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^f	k. A. ^f
a. Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. c. eigene Berechnung d. positiv für del(17p), t(4;14) oder t(14;16) e. Angaben sind bezogen auf die in A21-101 bewertete Teilpopulation der Studie APOLLO (Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason: N = 135; Pomalidomid + Dexamethason: N = 135). f. Angaben für die Gesamtpopulation der Studie APOLLO finden sich in der Dossierbewertung A21-101 [1]. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Ig: Immunglobulin; IMiD: immunmodulatorischer Wirkstoff; ISS: International Staging System; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI: Proteasom-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, Teilpopulation^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Daratumumab + 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]; p-Wert ^b
APOLLO					
Mortalität (Datenschnitt 1, 21.07.2020)					
Gesamtüberleben	106	n. e. [18,79; n. b.] 35 (33,0)	105	20,27 [15,47; n. b.] 41 (39,0)	0,78 [0,49; 1,24]; 0,299
Morbidität (Datenschnitt 1, 21.07.2020)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c					
Schmerz	106	n. e. [20,73; n. b.] 23 (21,7)	105	25,27 [13,04; n. b.] 25 (23,8)	0,66 [0,36; 1,19]; 0,168
Fatigue	106	25,00 [18,69; 35,45] 35 (33,0)	105	12,95 [8,35; 16,92] 43 (41,0)	0,51 [0,32; 0,83]; 0,007
Übelkeit und Erbrechen	106	n. e. 9 (8,5)	105	n. e. 10 (9,5)	0,75 [0,30; 1,87]; 0,535
Dyspnoe	106	n. e. [29,63; n. b.] 8 (7,5)	105	24,34 [18,92; n. b.] 11 (10,5)	0,45 [0,17; 1,18]; 0,104
Schlaflosigkeit	106	n. e. 12 (11,3)	105	n. e. [19,98; n. b.] 13 (12,4)	0,81 [0,36; 1,80]; 0,602
Appetitlosigkeit	106	n. e. [27,80; n. b.] 12 (11,3)	105	n. e. 12 (11,4)	0,70 [0,31; 1,61]; 0,404
Obstipation	106	n. e. [21,82; n. b.] 12 (11,3)	105	n. e. [17,77; n. b.] 16 (15,2)	0,56 [0,26; 1,22]; 0,146
Diarrhö	106	n. e. [29,63; n. b.] 8 (7,5)	105	24,34 [18,92; n. b.] 11 (10,5)	0,45 [0,17; 1,18]; 0,104
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) ^c					
Krankheitssymptome	106	n. e. 16 (15,1)	105	n. e. [18,66; n. b.] 18 (17,1)	0,67 [0,33; 1,33]; 0,247
Nebenwirkung der Therapie	106	24,87 [18,27; n. b.] 21 (19,8)	105	24,34 [14,03; n. b.] 22 (21,0)	0,65 [0,35; 1,22]; 0,182
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	106	n. e. [19,32; n. b.] 23 (21,7)	105	n. e. [18,99; n. b.] 17 (16,2)	1,12 [0,59; 2,13]; 0,724

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, Teilpopulation^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Daratumumab + 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]; p-Wert ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 1, 21.07.2020)					
EORTC QLQ-C30 ^e					
globaler Gesundheitsstatus	106	25,00 [19,45; n. b.] 25 (23,6)	105	24,34 [16,53; 27,53] 21 (20,0)	0,84 [0,46; 1,55]; 0,586
körperliche Funktion	106	27,60 [18,69; n. b.] 28 (26,4)	105	20,20 [14,03; n. b.] 28 (26,7)	0,82 [0,49; 1,40]; 0,474
Rollenfunktion	106	23,16 [19,19; 35,45] 31 (29,2)	105	20,04 [18,14; 24,15] 29 (27,6)	0,77 [0,45; 1,31]; 0,335
emotionale Funktion	106	n. e. [20,73; n. b.] 17 (16,0)	105	20,20 [9,56; n. b.] 31 (29,5)	0,36 [0,19; 0,67]; 0,001
kognitive Funktion	106	25,00 [16,79; 32,69] 31 (29,2)	105	18,20 [11,27; n. b.] 26 (24,8)	0,74 [0,43; 1,29]; 0,292
soziale Funktion	106	28,71 [19,61; n. b.] 27 (25,5)	105	21,59 [13,31; n. b.] 27 (25,7)	0,71 [0,40; 1,25]; 0,231
EORTC QLQ-MY20 ^e					
Zukunftsperspektive	106	n. e. [17,41; n. b.] 24 (22,6)	105	17,05 [10,55; 20,20] 33 (31,4)	0,57 [0,33; 0,97]; 0,040
Körperbild	106	20,53 [18,43; 32,69] 28 (26,4)	105	20,89 [16,79; 24,15] 19 (18,1)	0,95 [0,52; 1,77]; 0,882
Nebenwirkungen (Datenschnitt 2, 15.11.2020)					
UEs (ergänzend dargestellt)	104	0,26 [0,20; 0,33] 101 (97,1)	102	0,23 [0,07; 0,26] 100 (98,0)	–
SUEs	104	14,26 [7,75; 17,71] 54 (51,9)	102	14,29 [6,50; n. b.] 44 (43,1)	1,16 [0,78; 1,74]; 0,470
schwere UEs ^f	104	0,64 [0,49; 0,72] 89 (85,6)	102	0,72 [0,66; 0,72] 89 (87,3)	1,05 [0,78; 1,42]; 0,747
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoff- komponente)	104	n. e. 4 (3,8)	102	n. e. 3 (2,9)	0,95 [0,21; 4,32]; 0,944
Lymphopenie (PT, schwere UEs ^f)	104	n. e. 14 (13,5)	102	n. e. 2 (2,0)	7,42 [1,68; 32,85]; 0,008
Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^f)	104	n. e. 9 (8,7)	102	n. e. 1 (1,0)	8,75 [1,11; 69,23]; 0,040

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, Teilpopulation^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
a. Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie					
b. HR (inkl. 95 %-KI) und p-Wert berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2–3 vs. ≥ 4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III); p-Wert für Gesamtüberleben berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2–3 vs. ≥ 4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III)					
c. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Entspricht der Operationalisierung bestätigte dauerhafte Verschlechterung der Stellungnahme des pU.					
d. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Entspricht der Operationalisierung bestätigte dauerhafte Verschlechterung der Stellungnahme des pU.					
e. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Entspricht der Operationalisierung bestätigte dauerhafte Verschlechterung der Stellungnahme des pU.					
f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; k. A.: keine Angabe; 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					

Tabelle 4: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason, Teilpopulation^a

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Daratumumab + 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 ^b
APOLLO						
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion^c (Datenschnitt 1, 21.07.2020)						
Alter						
< 65 Jahre	45	n. e. [13,21; n. b.] 11 (24,4)	37	n. e. 4 (10,8)	2,21 [0,70; 6,97]	0,176
≥ 65 Jahre	61	28,71 [19,61; n. b.] 16 (26,2)	68	15,90 [8,15; n. b.] 23 (33,8)	0,46 [0,23; 0,90]	0,023
Gesamt					Interaktion:	0,022
EORTC QLQ-MY20 Körperbild^c (Datenschnitt 1, 21.07.2020)						
Geschlecht						
männlich	55	20,53 [13,50; 32,69] 19 (34,5)	62	24,15 [23,85; n. b.] 7 (11,3)	2,09 [0,86; 5,06]	0,104
weiblich	51	21,82 [19,61; n. b.] 9 (17,6)	43	13,83 [11,66; 20,89] 12 (27,9)	0,27 [0,11; 0,69]	0,006
Gesamt					Interaktion:	0,005
a. Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie b. Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung sowie Behandlung x Subgruppe als erklärende Variablen. c. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Entspricht der Operationalisierung bestätigte dauerhafte Verschlechterung der Stellungnahme des pU. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:
 Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason;
 Datenschnitt 1 (21.07.2020), Teilpopulation^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Daratumumab + 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]; p-Wert ^b
APOLLO					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
dauerhafte Verschlechterung um ≥ 7 Punkte ^c	106	20,73 [17,77; n. b.] 32 (30,2)	105	17,05 [11,30; 27,53] 34 (32,4)	0,81 [0,49; 1,33]; 0,409
dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^c	106	20,73 [19,45; n. b.] 31 (29,2)	105	18,99 [11,30; n. b.] 31 (29,5)	0,88 [0,53; 1,47]; 0,635
a. Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie b. HR (inkl. 95 %-KI) und p-Wert berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2–3 vs. ≥ 4) und ISS-Stadium (I vs. II vs. III) c. entspricht der Operationalisierung bestätigte dauerhafte Verschlechterung der Stellungnahme des pU HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

Anhang B Abbildungen zu den Analysen der Teilpopulation (Studie APOLLO)

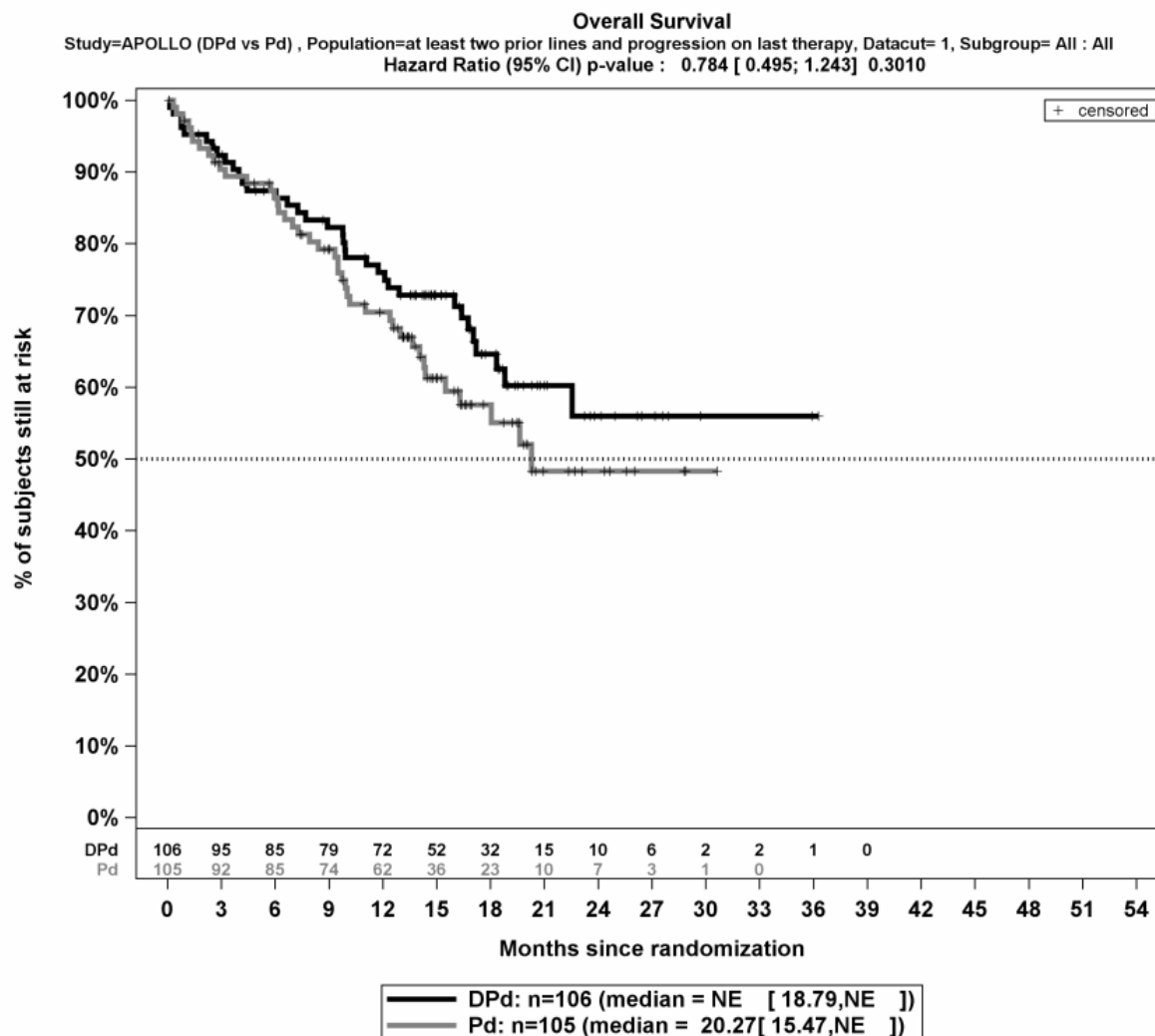


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

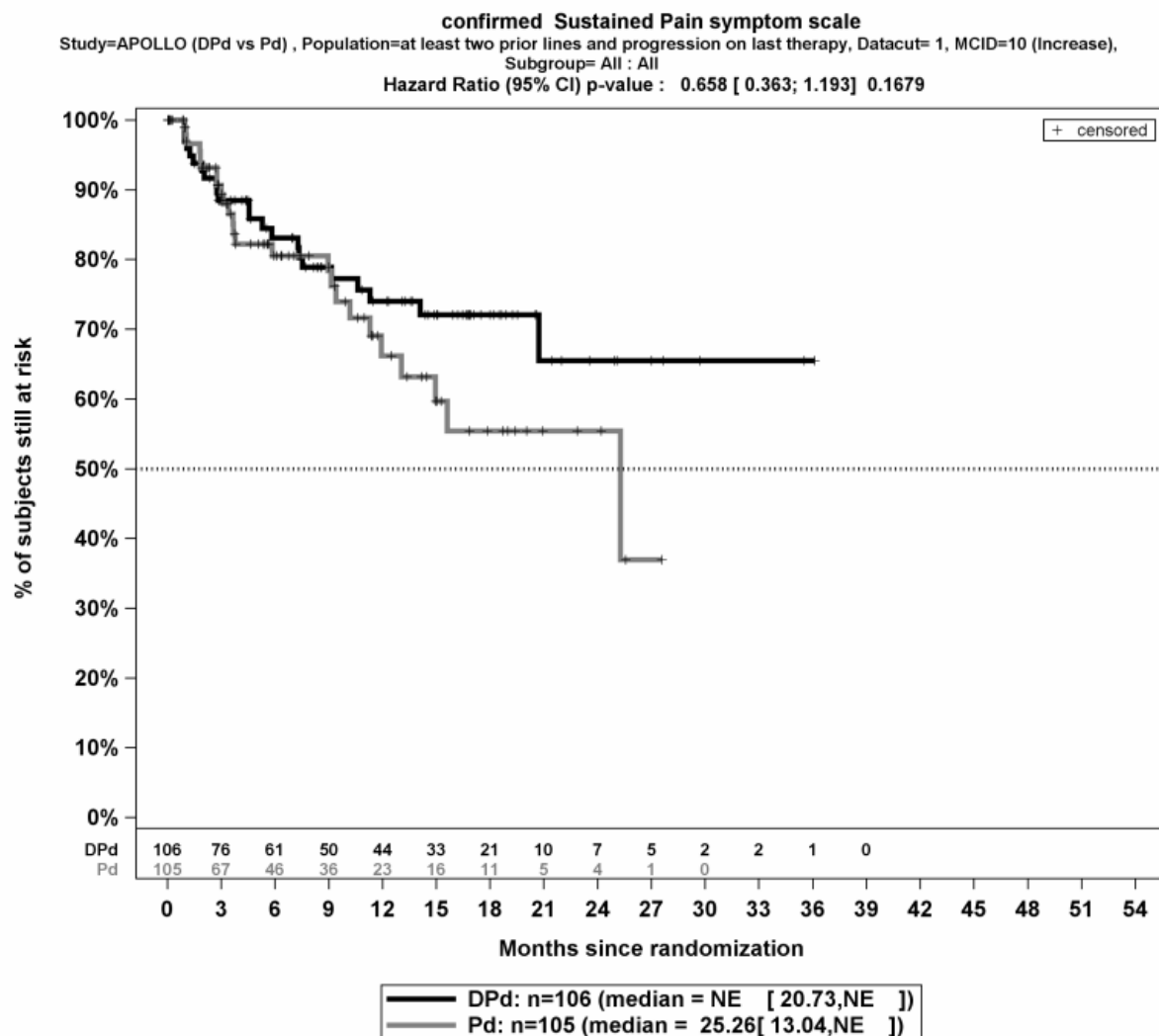


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerz, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

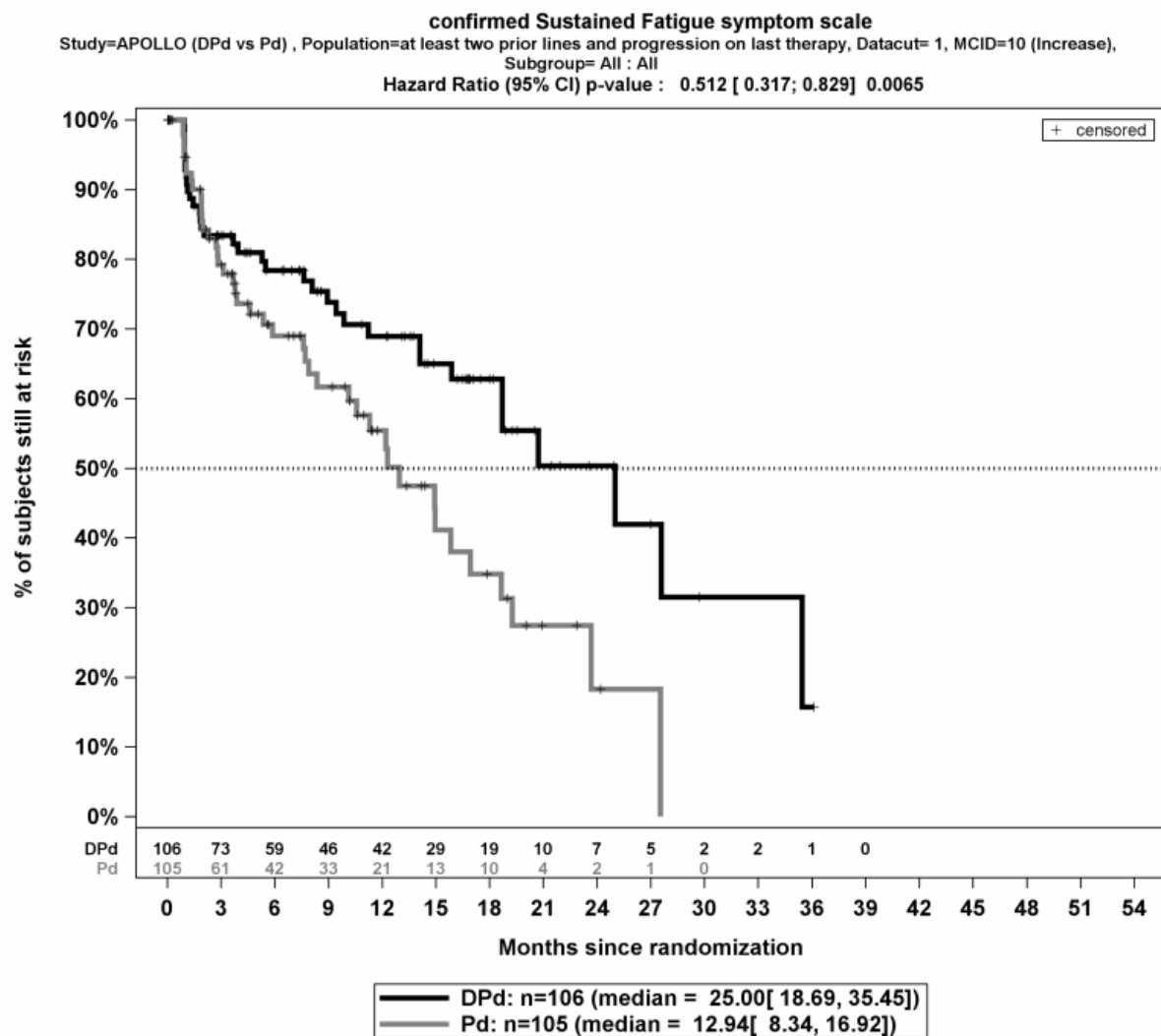


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

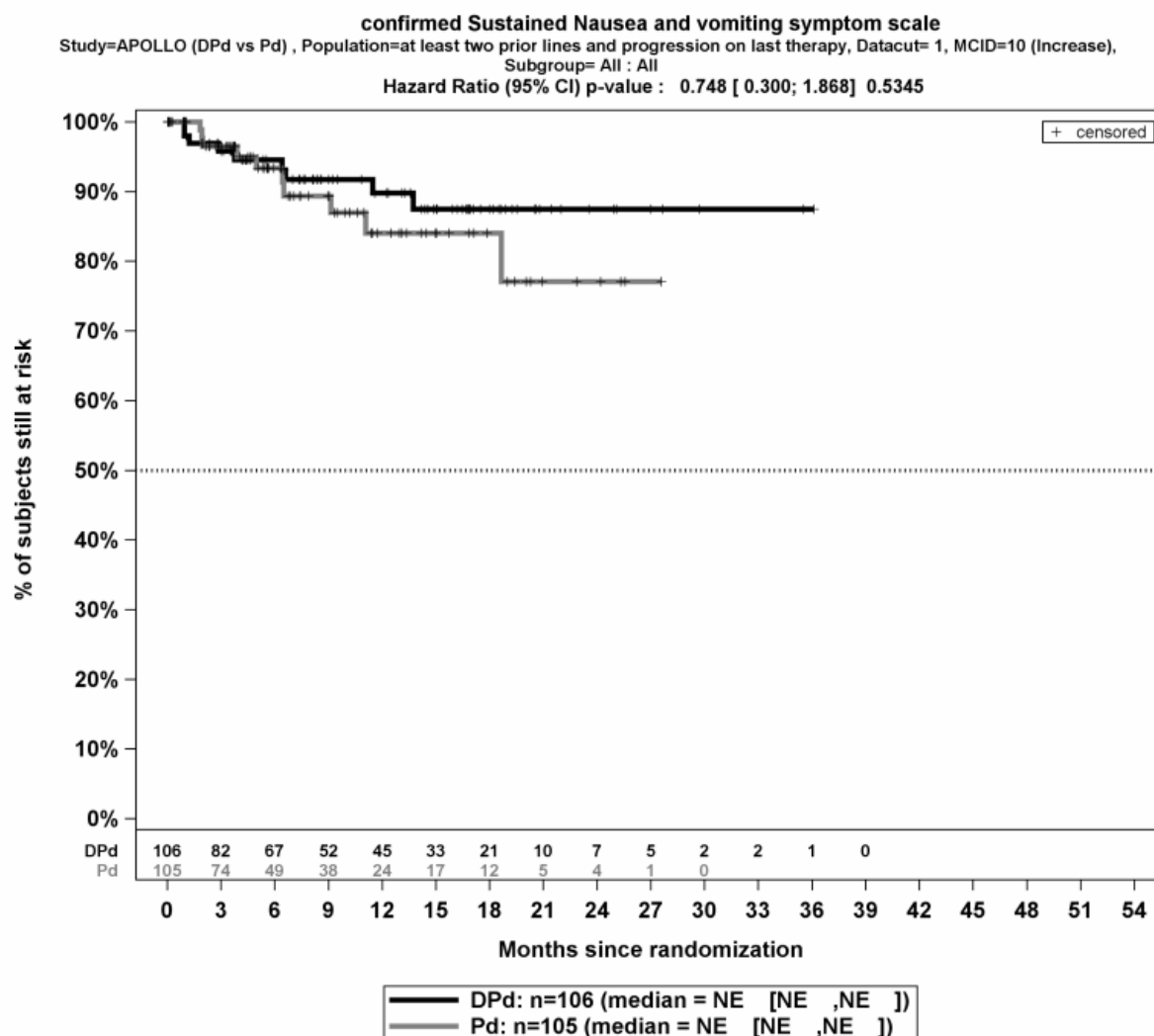


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

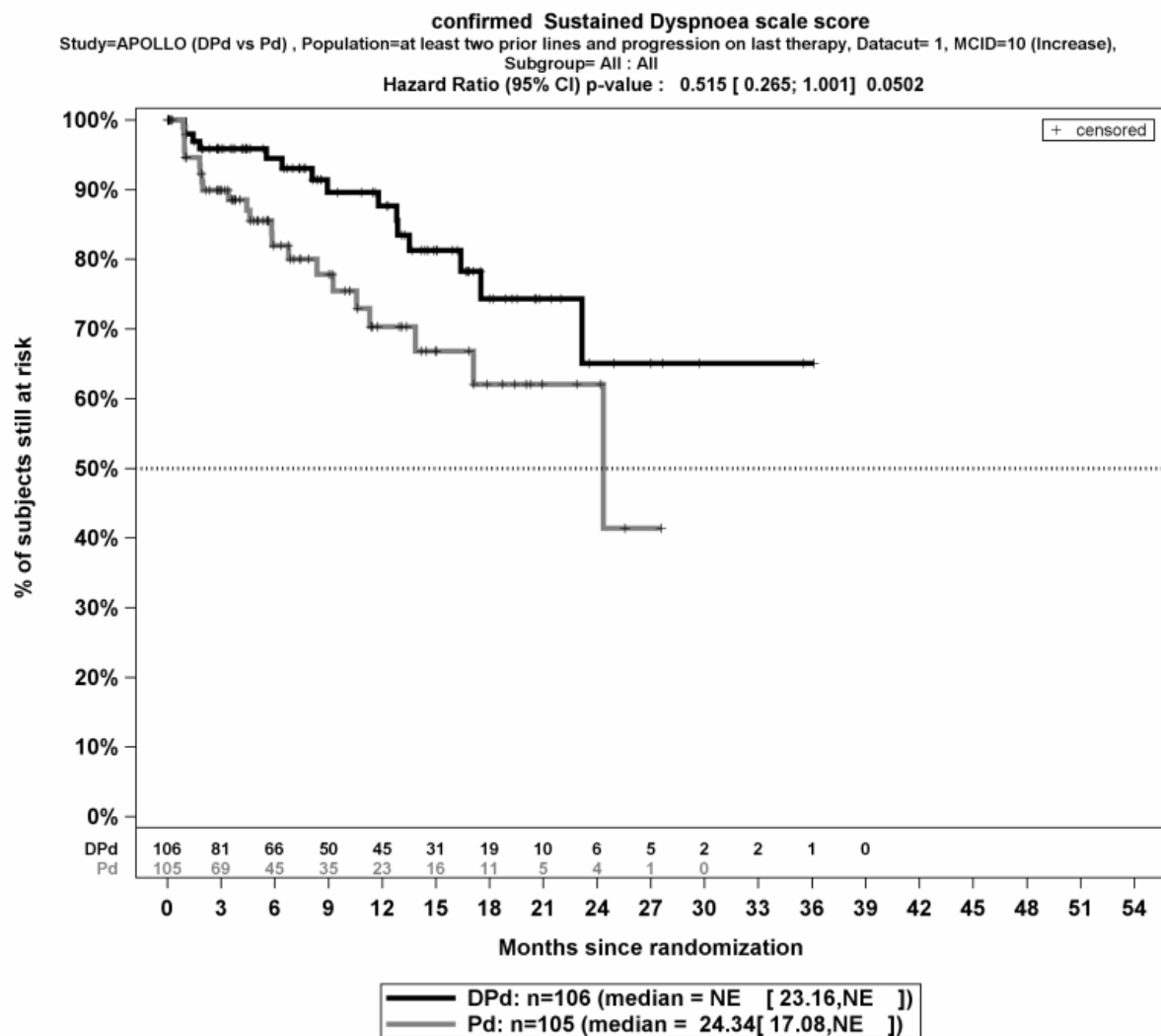


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

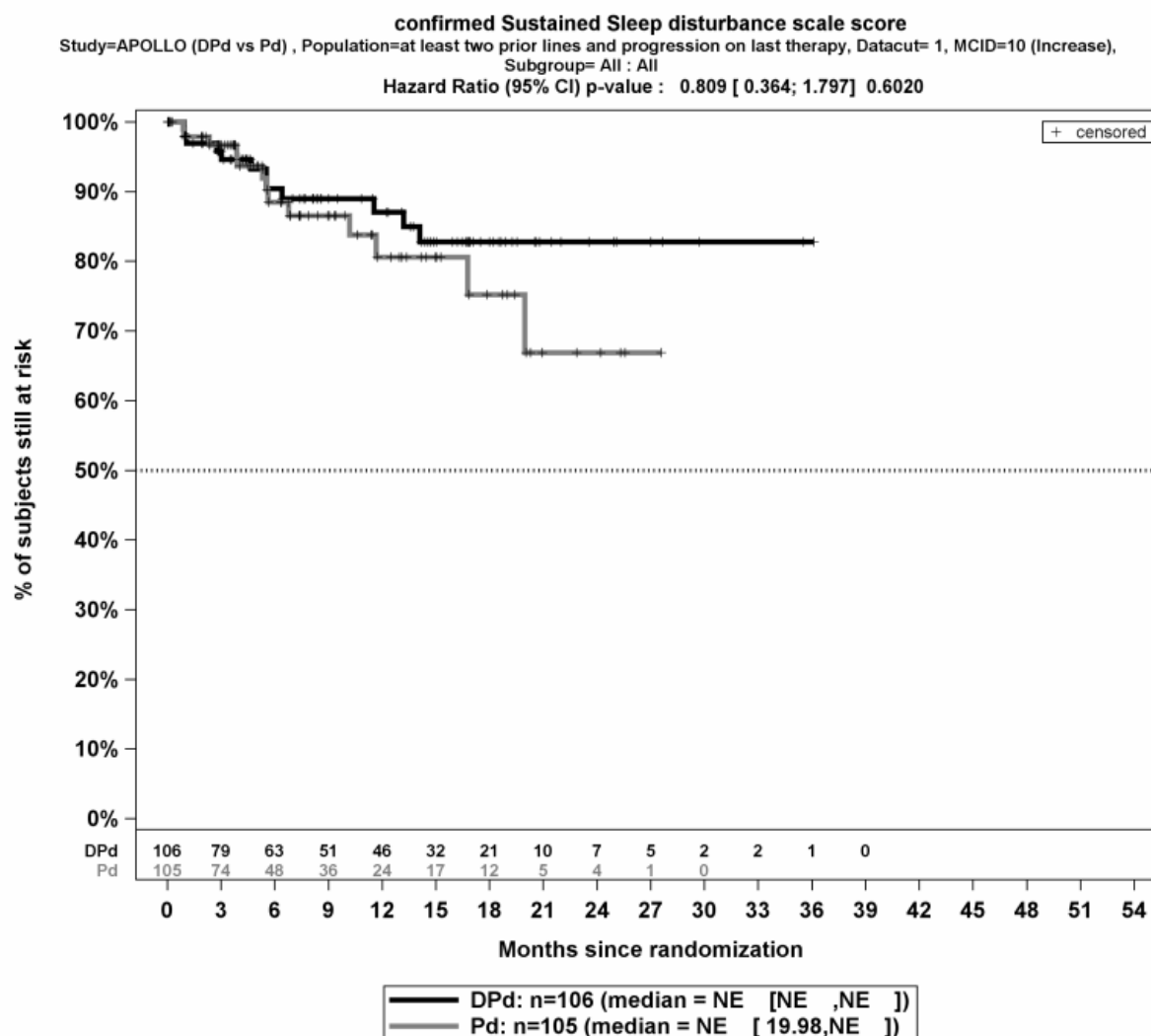


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

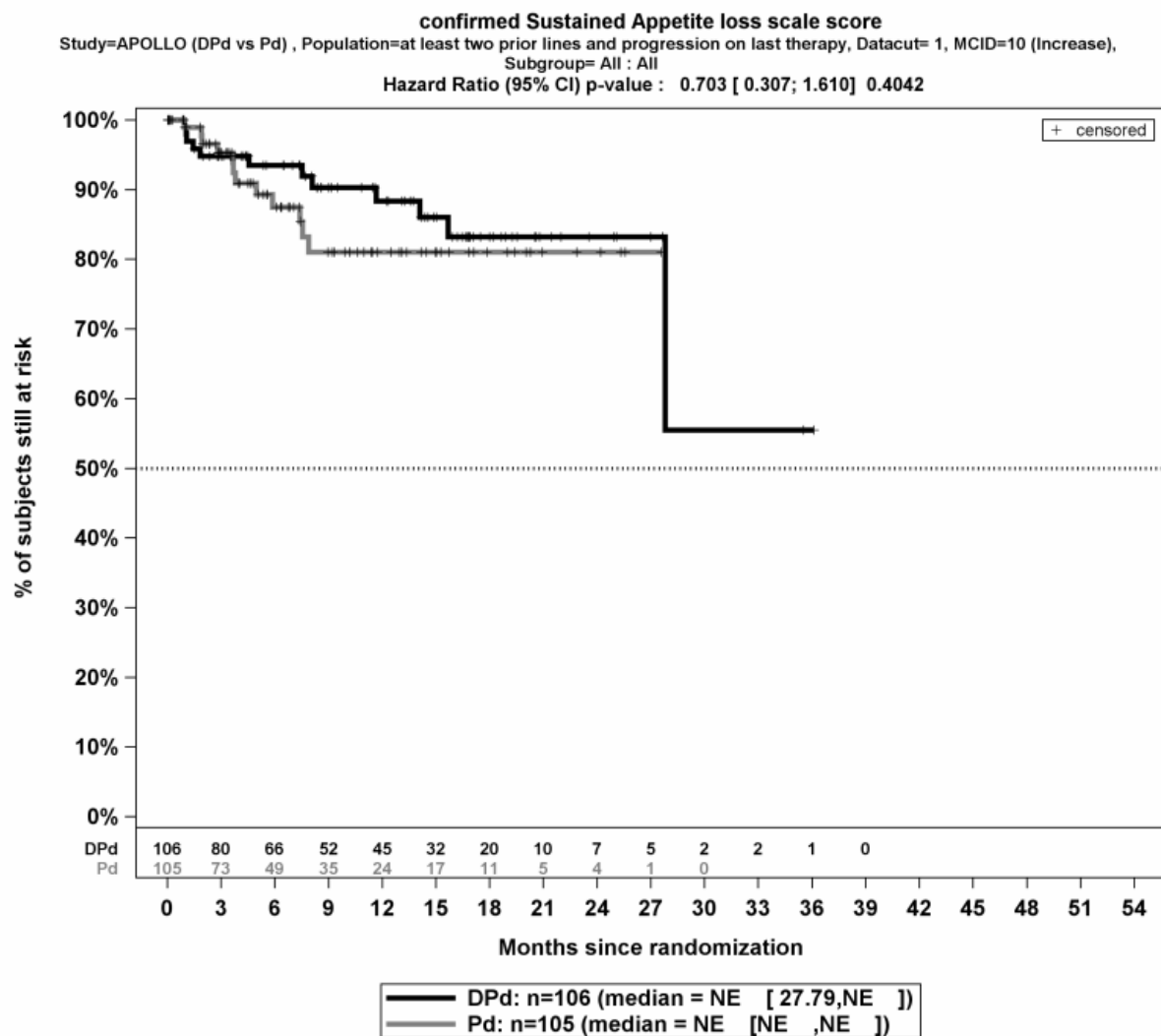


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitlosigkeit, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

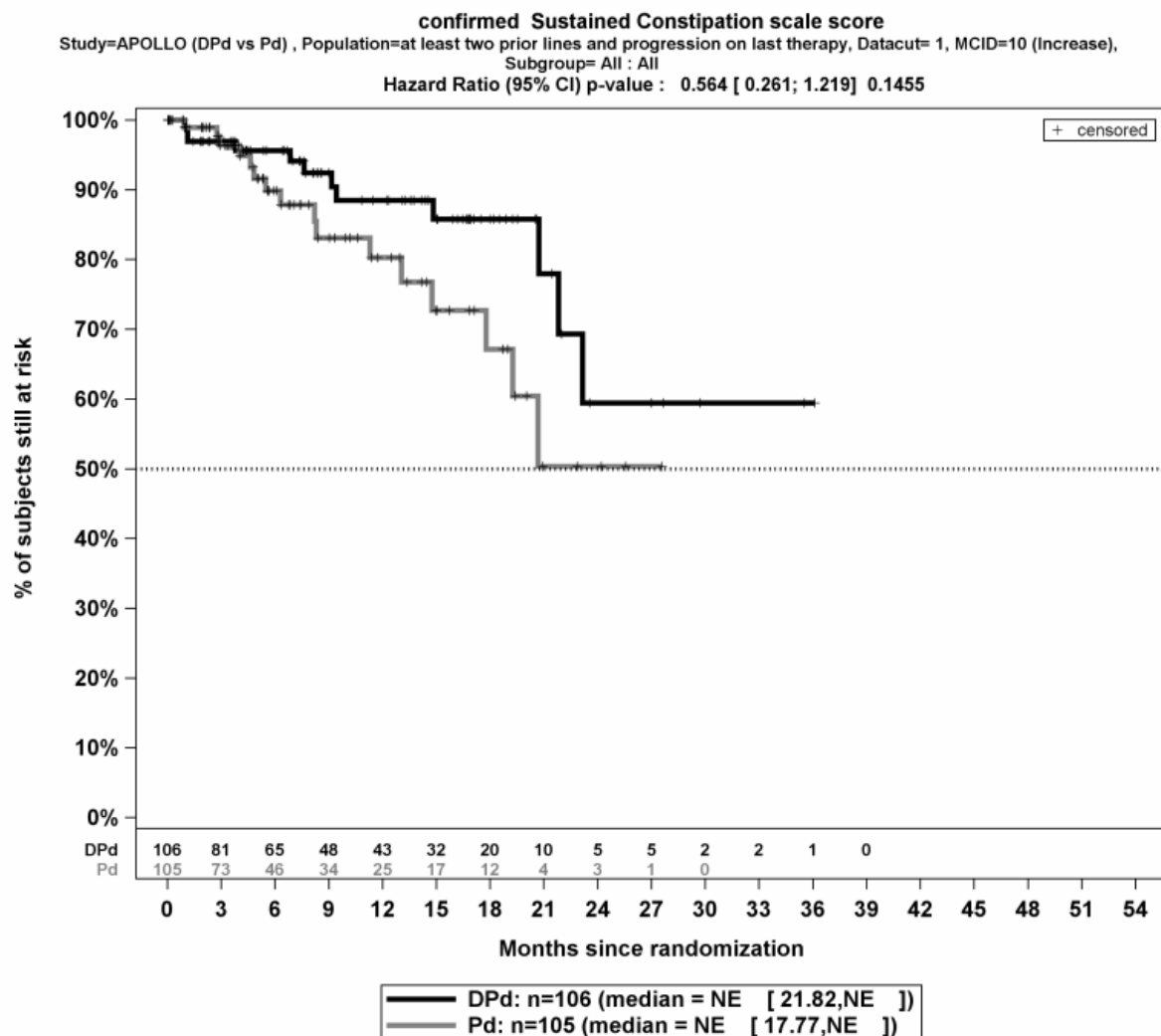


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Obstipation, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

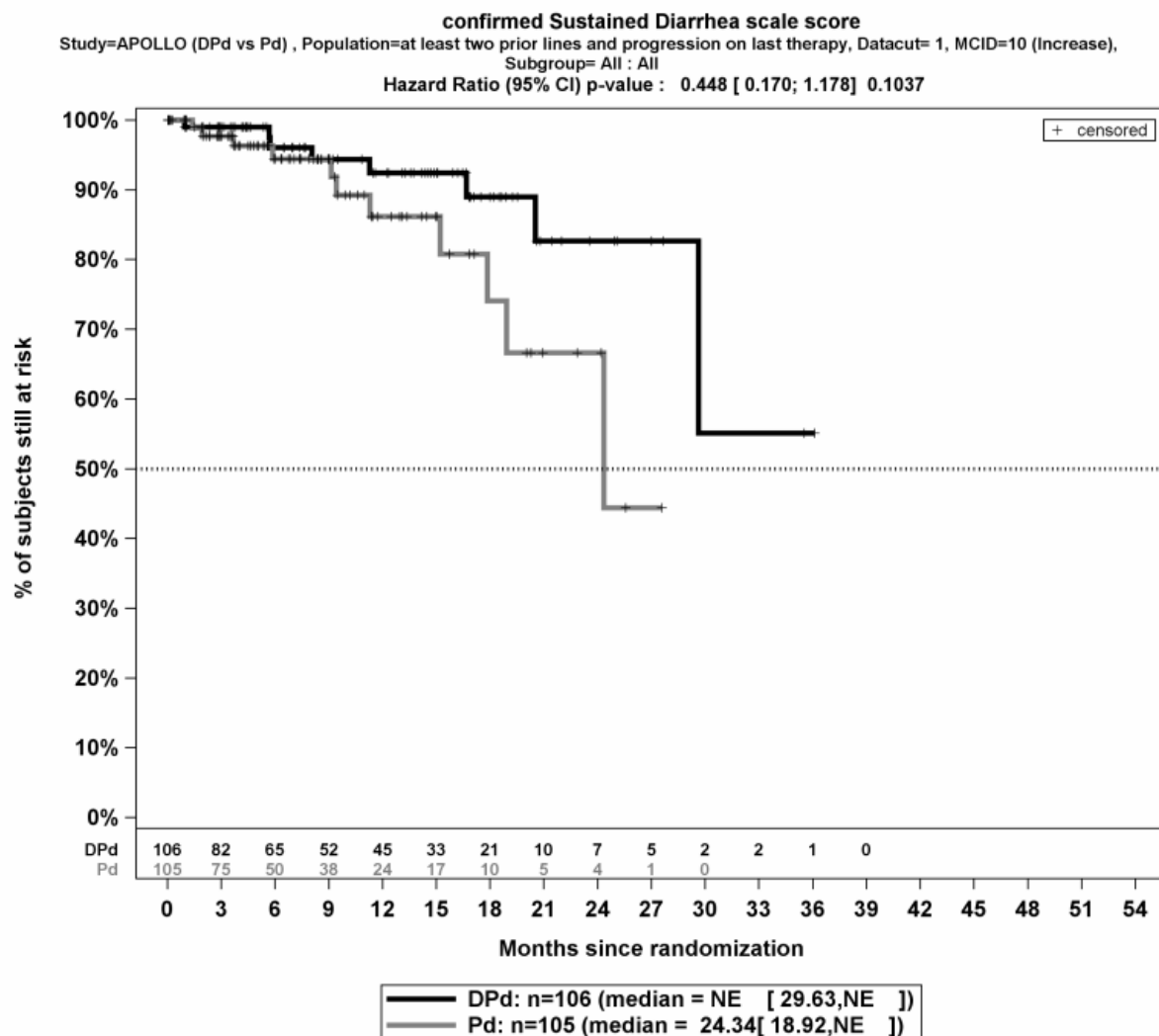


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

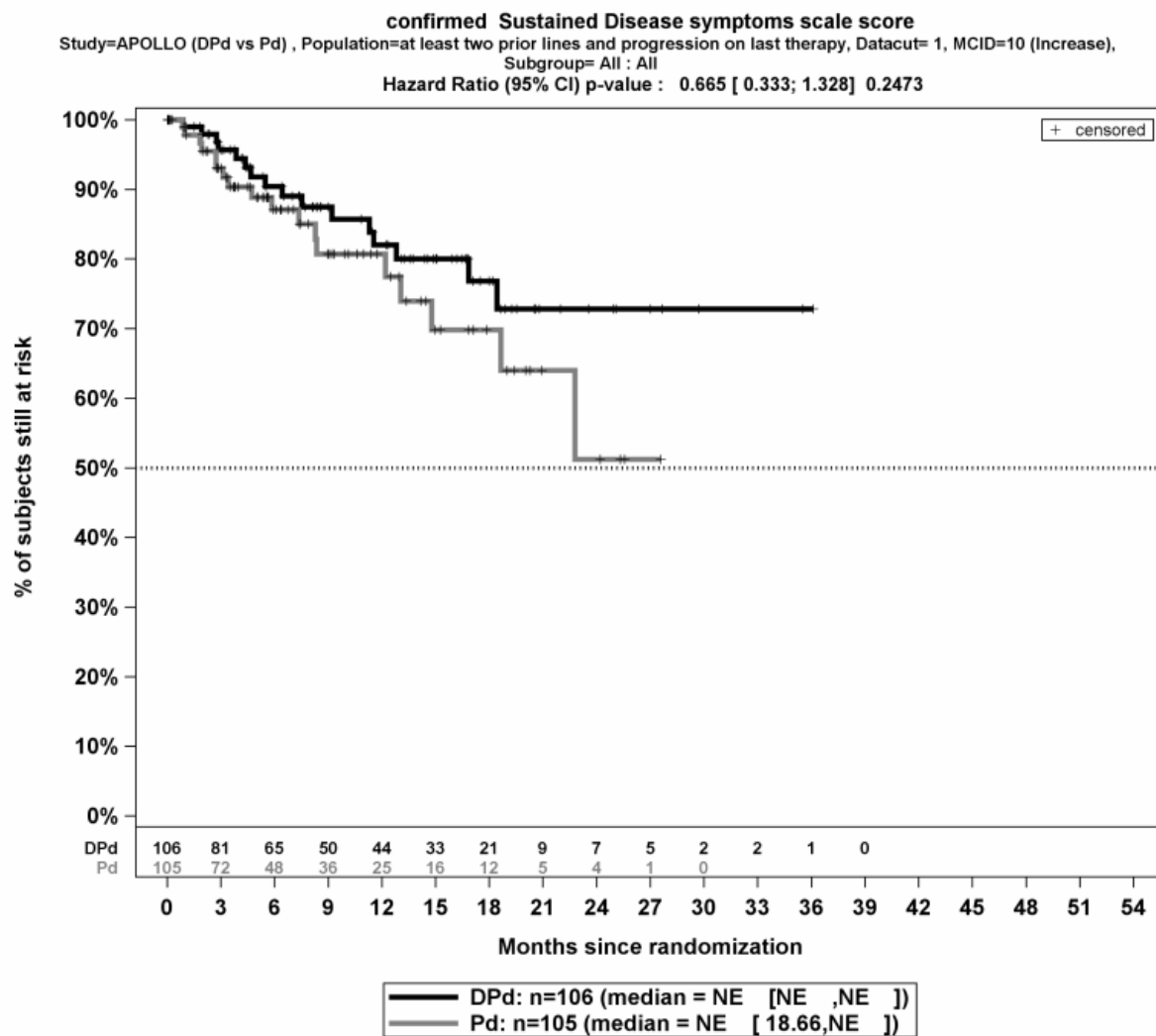


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

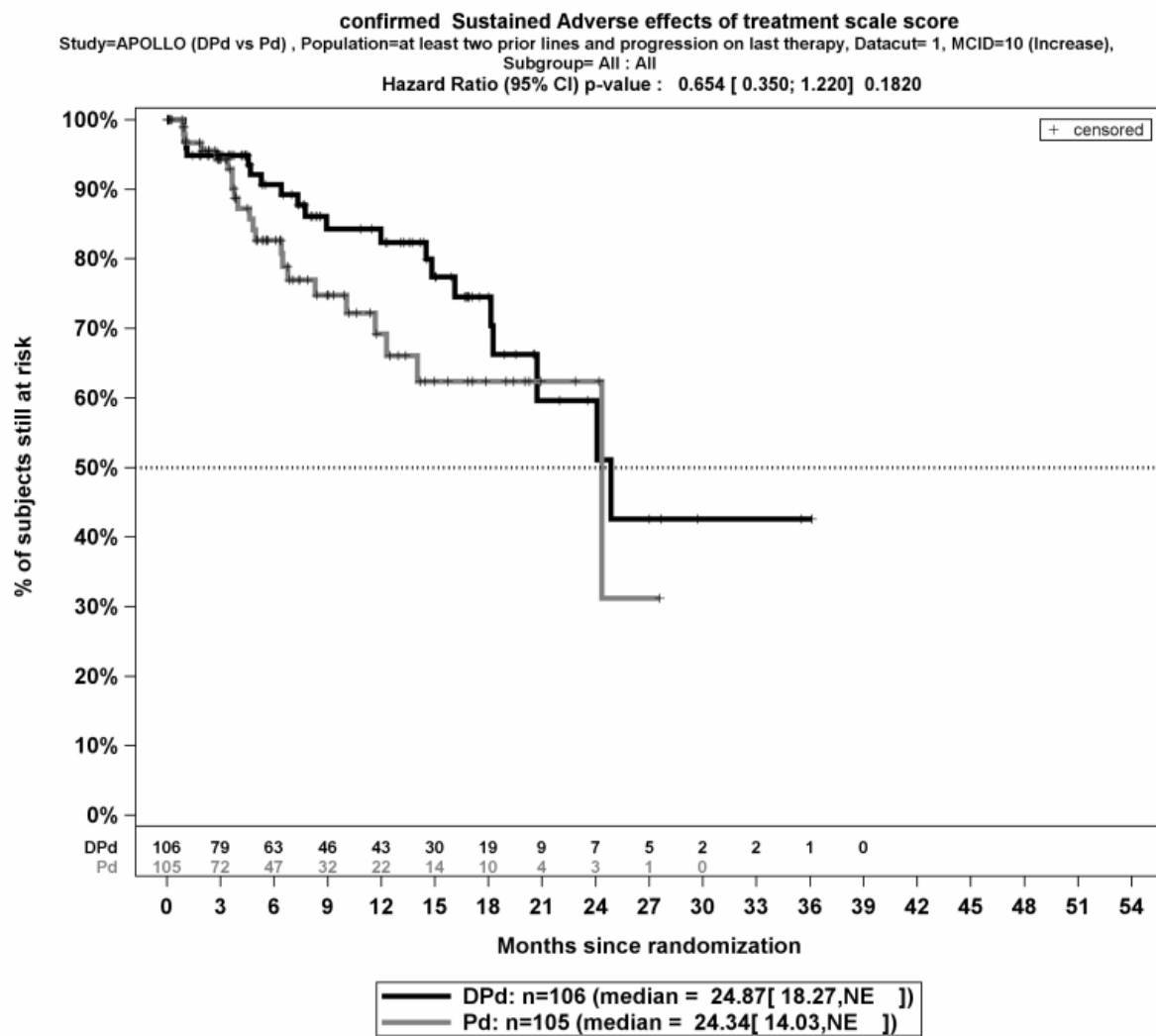


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Nebenwirkung der Therapie, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

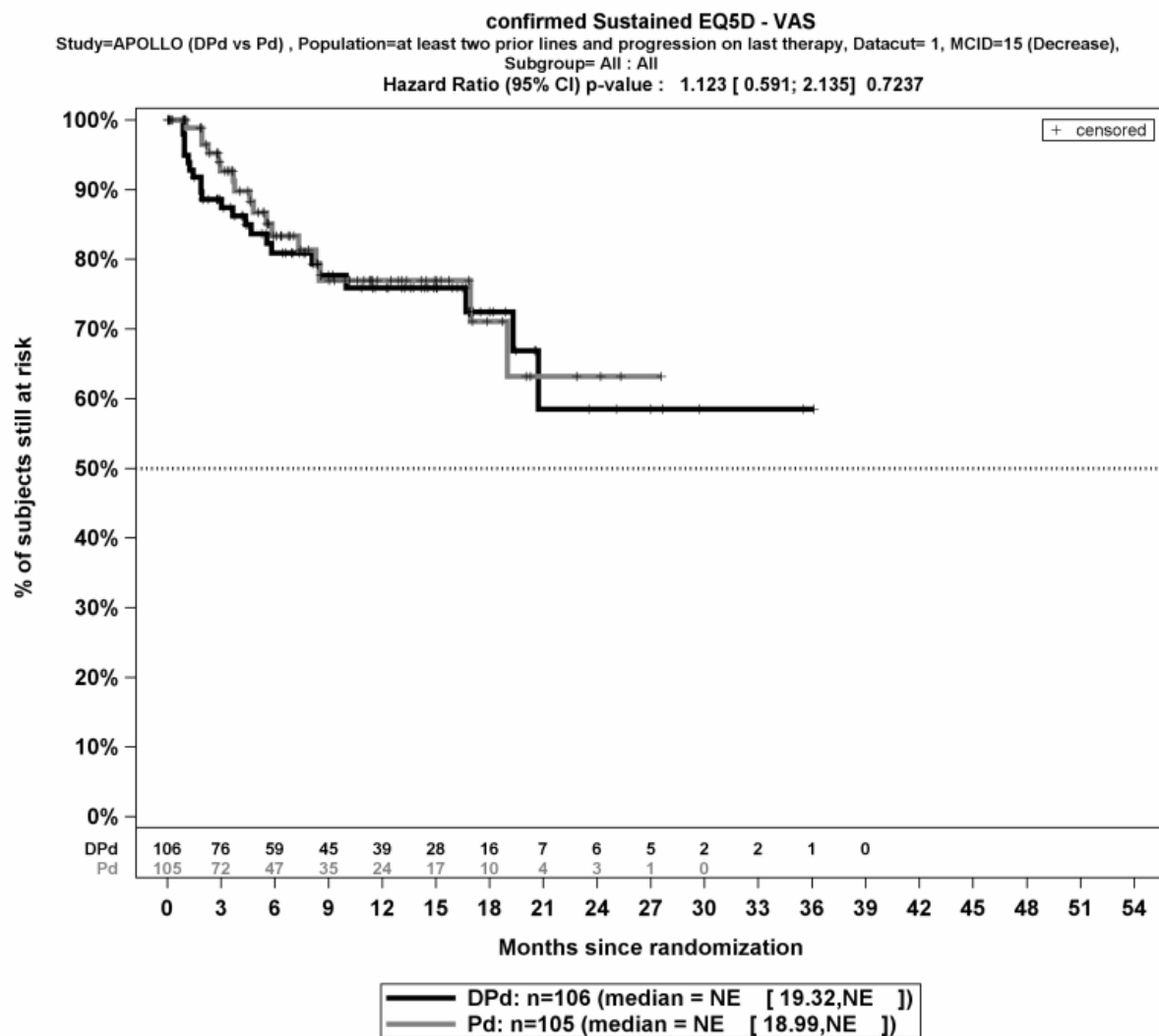


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte,, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

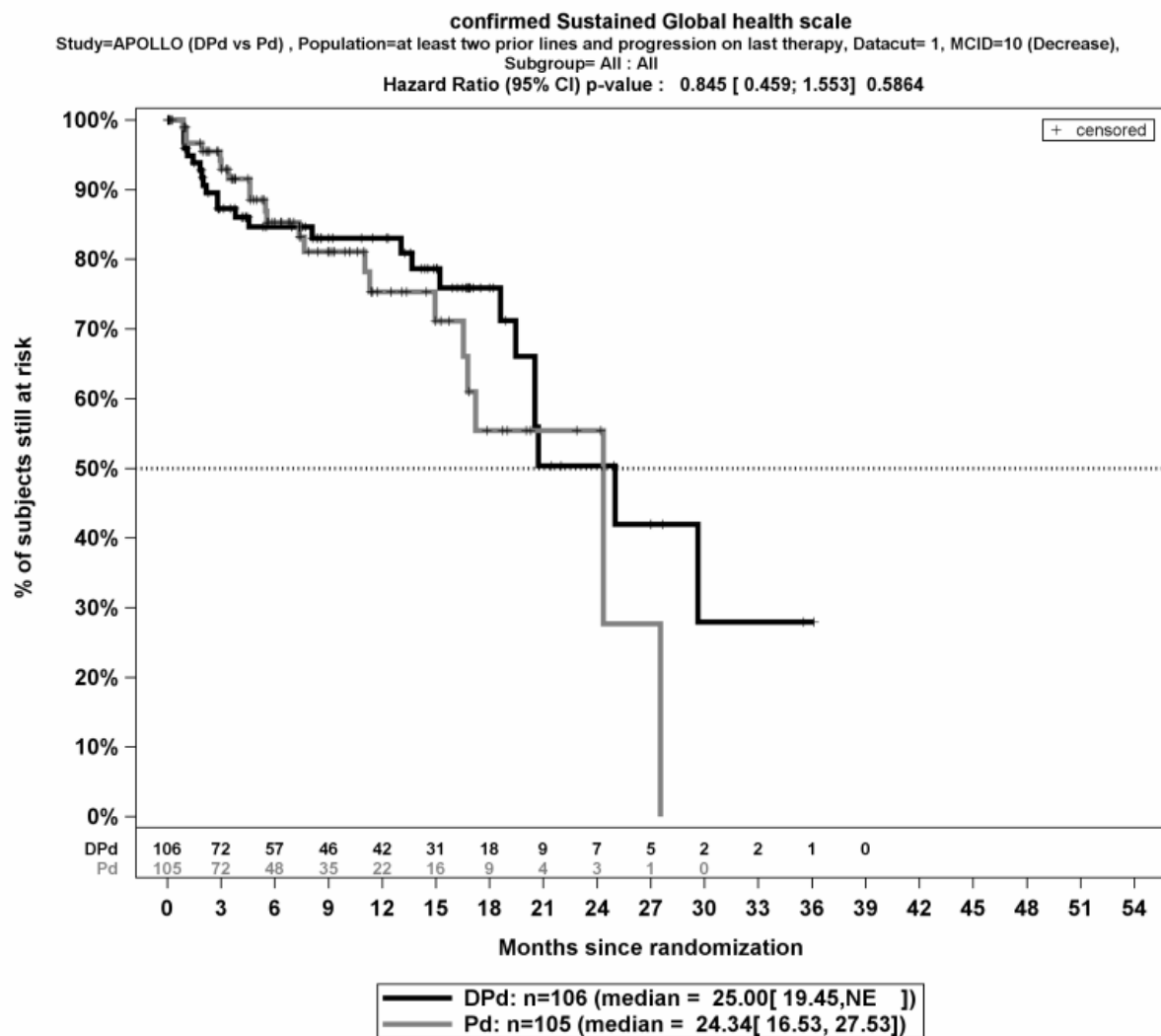


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

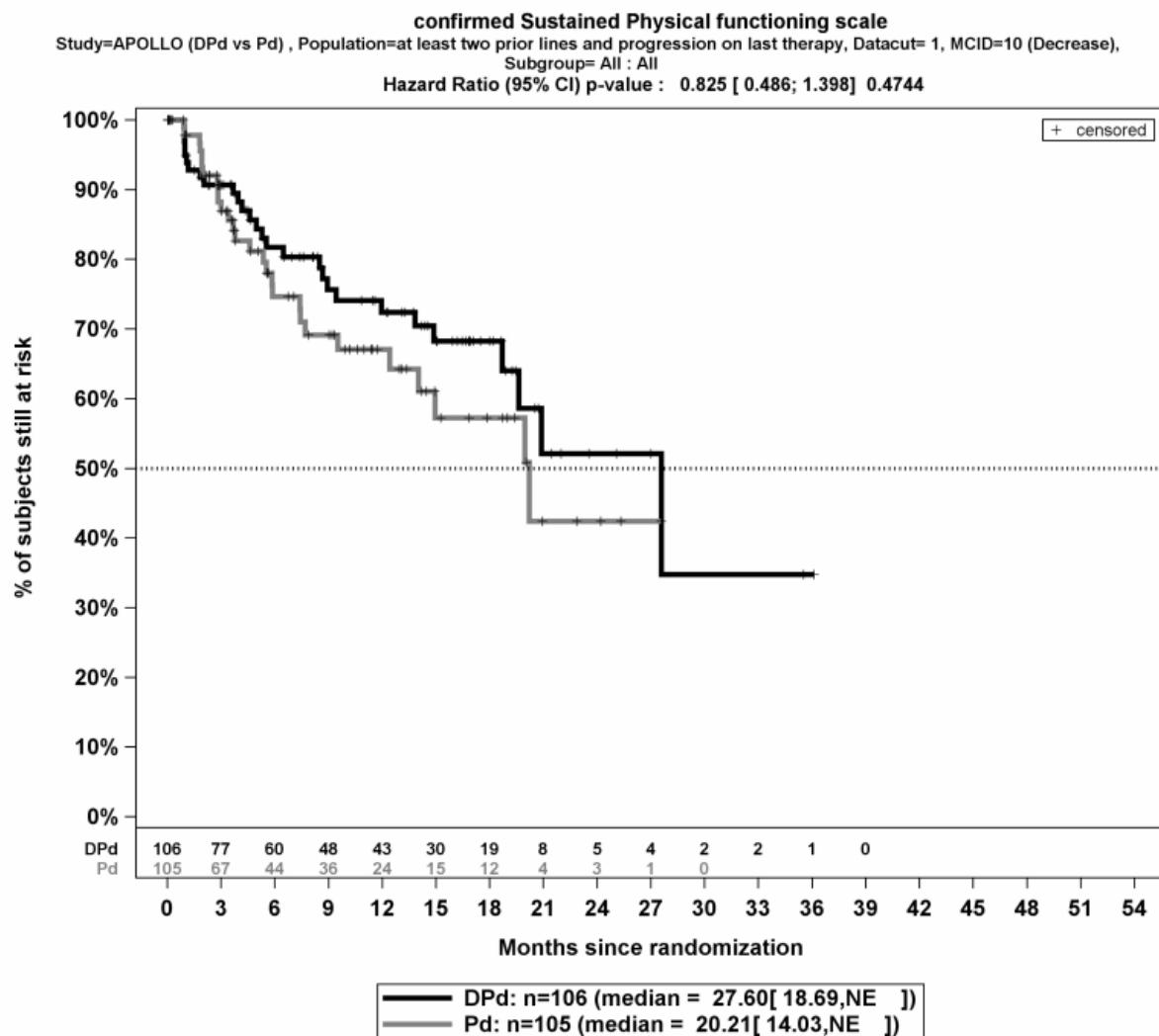


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

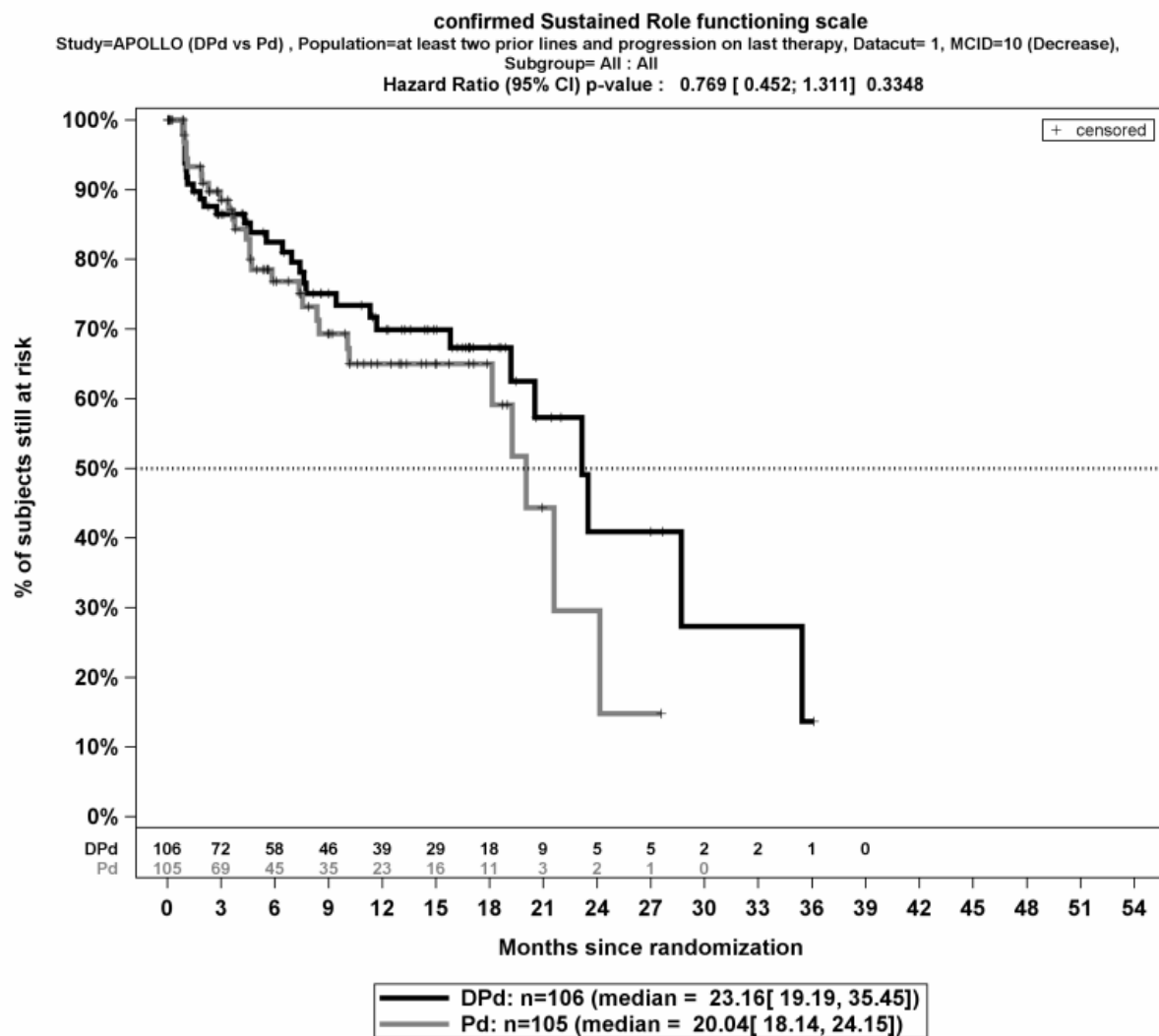


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

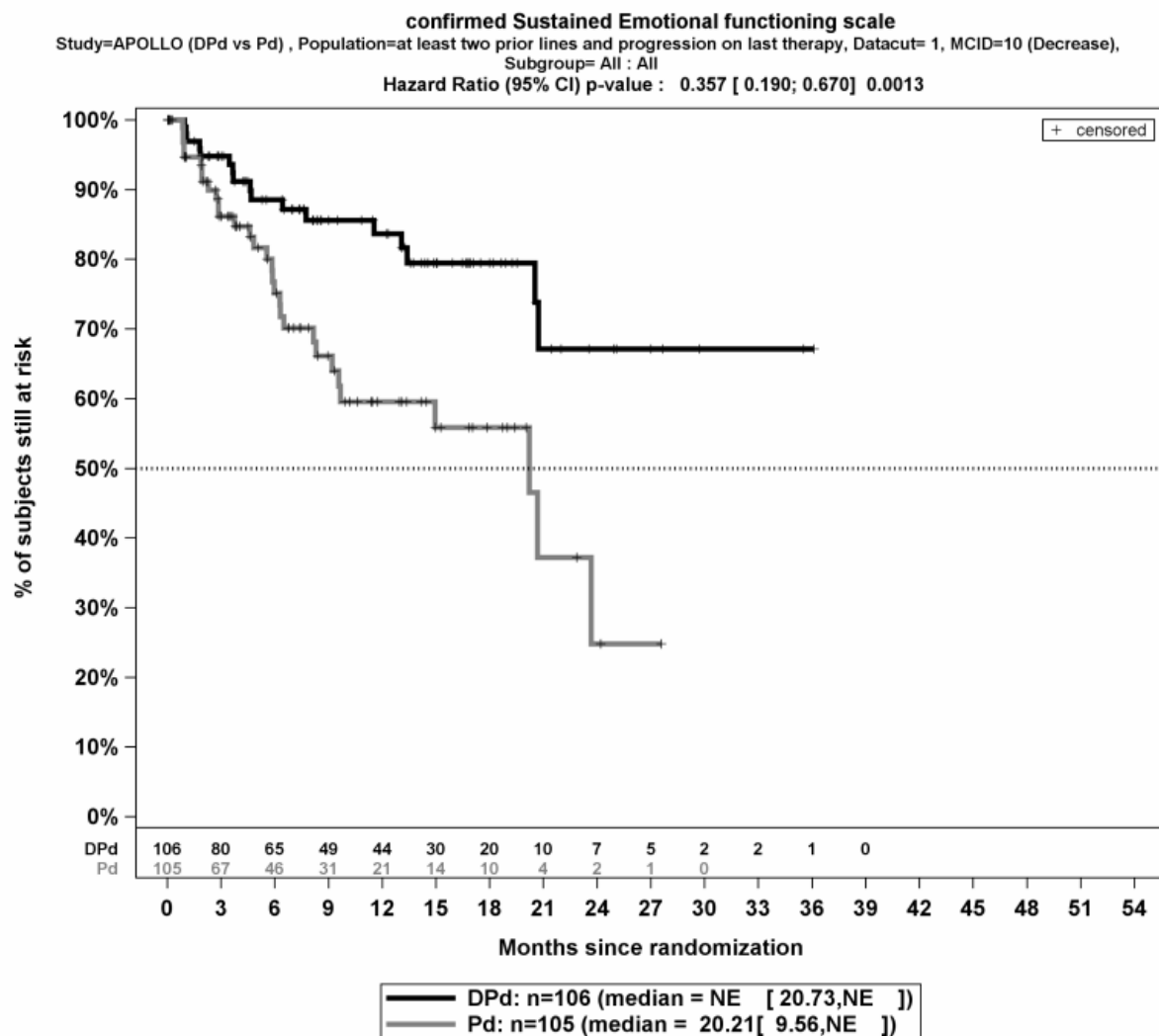


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

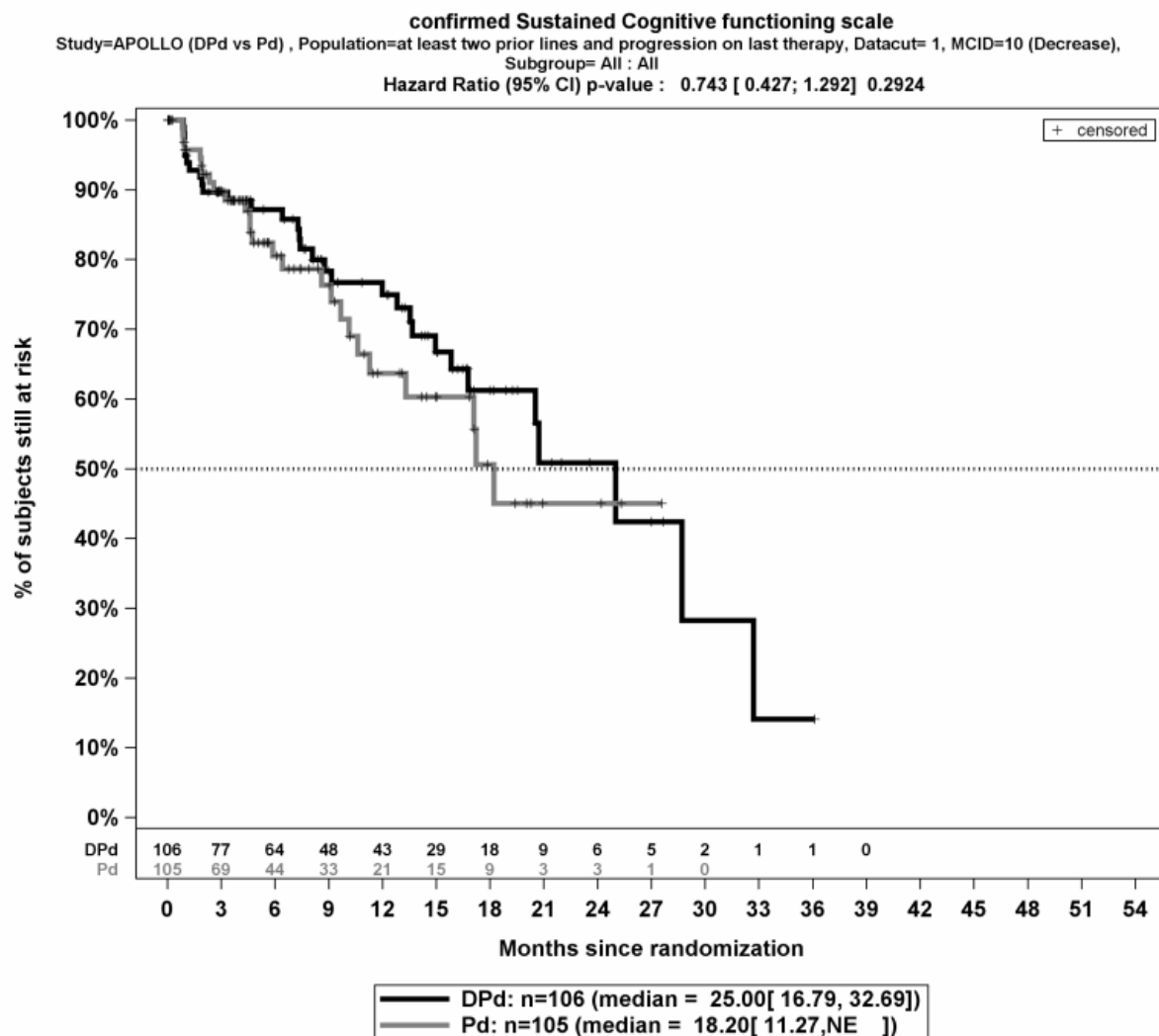


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

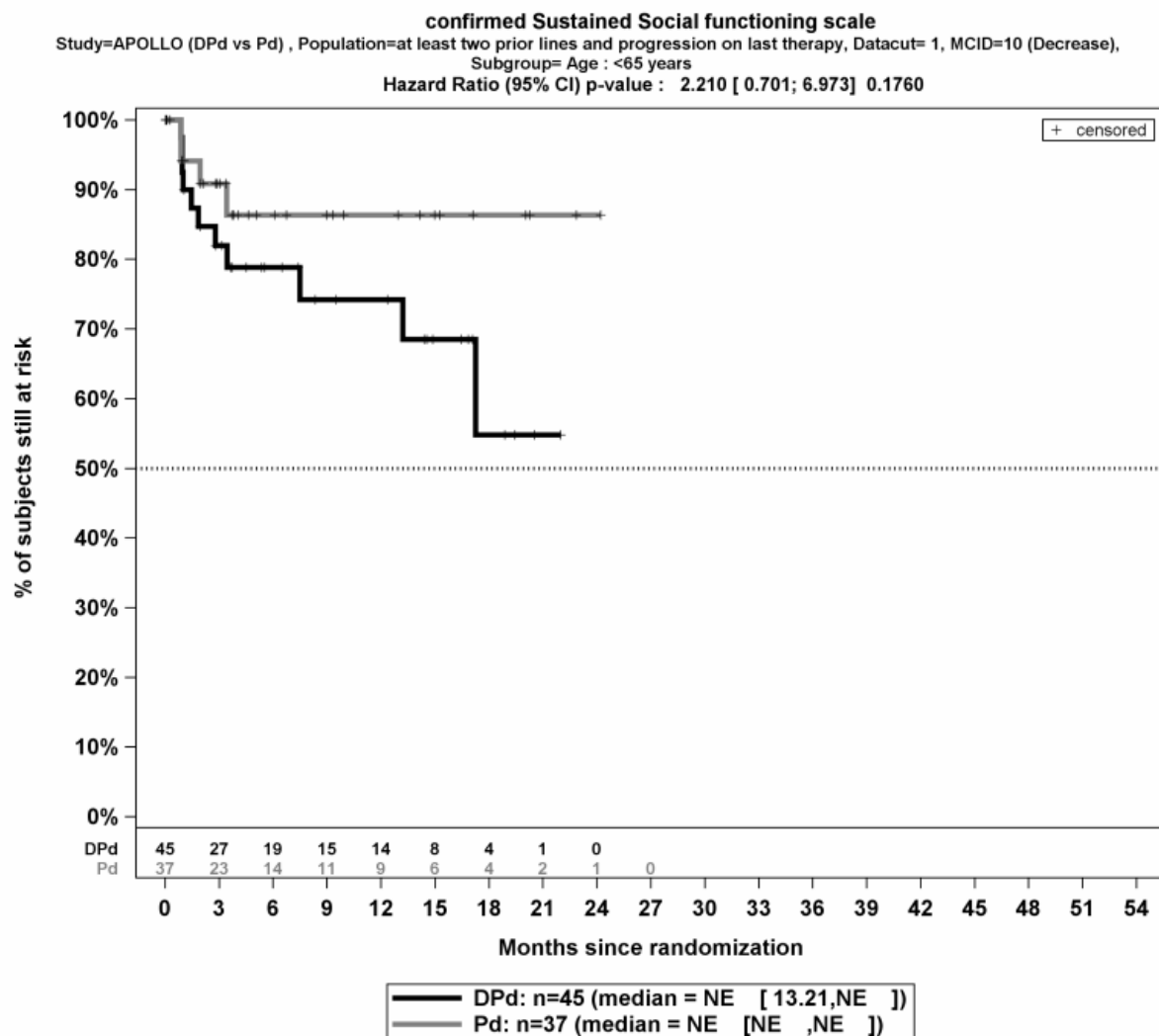


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

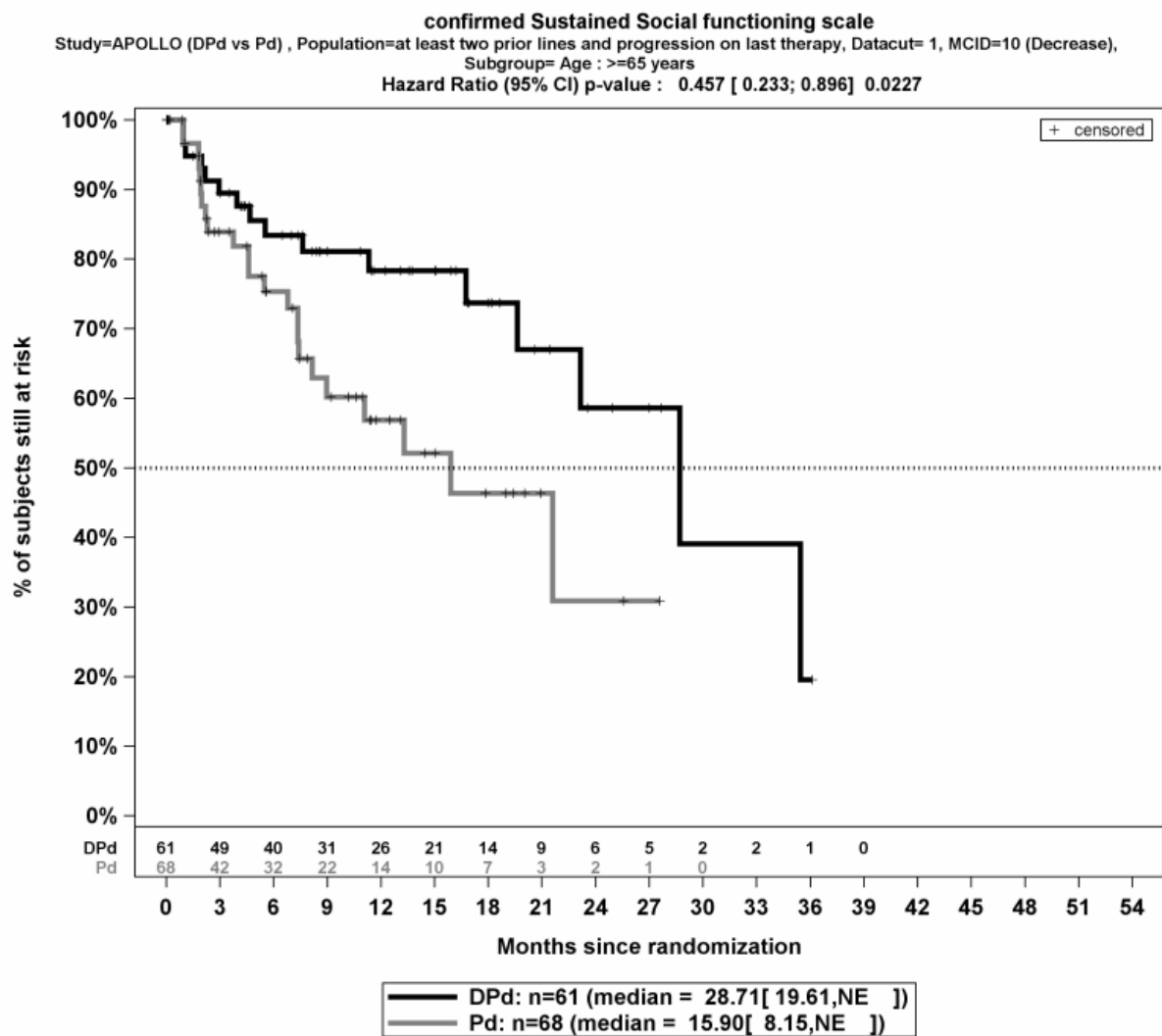


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (≥ 65 Jahre), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

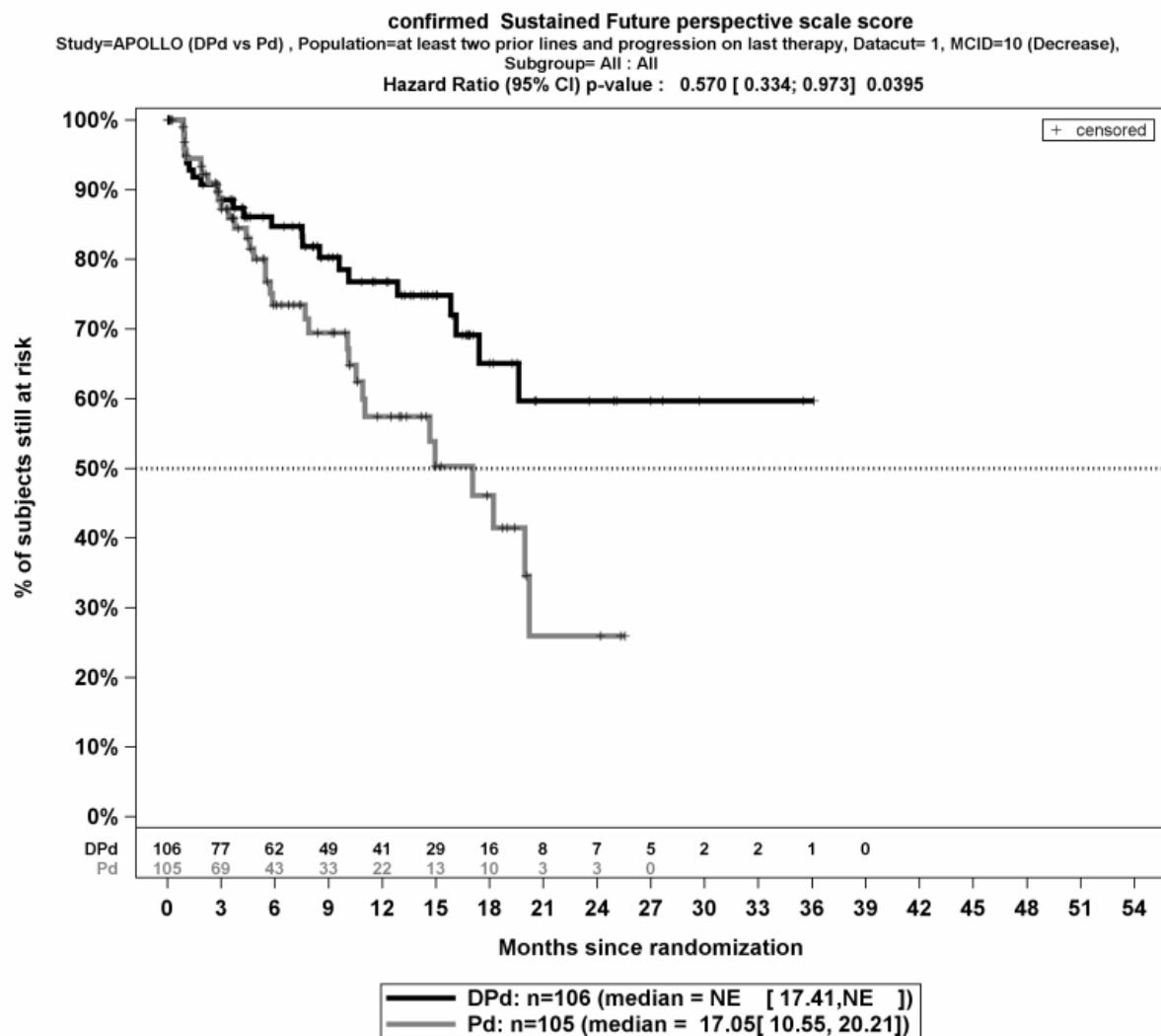


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

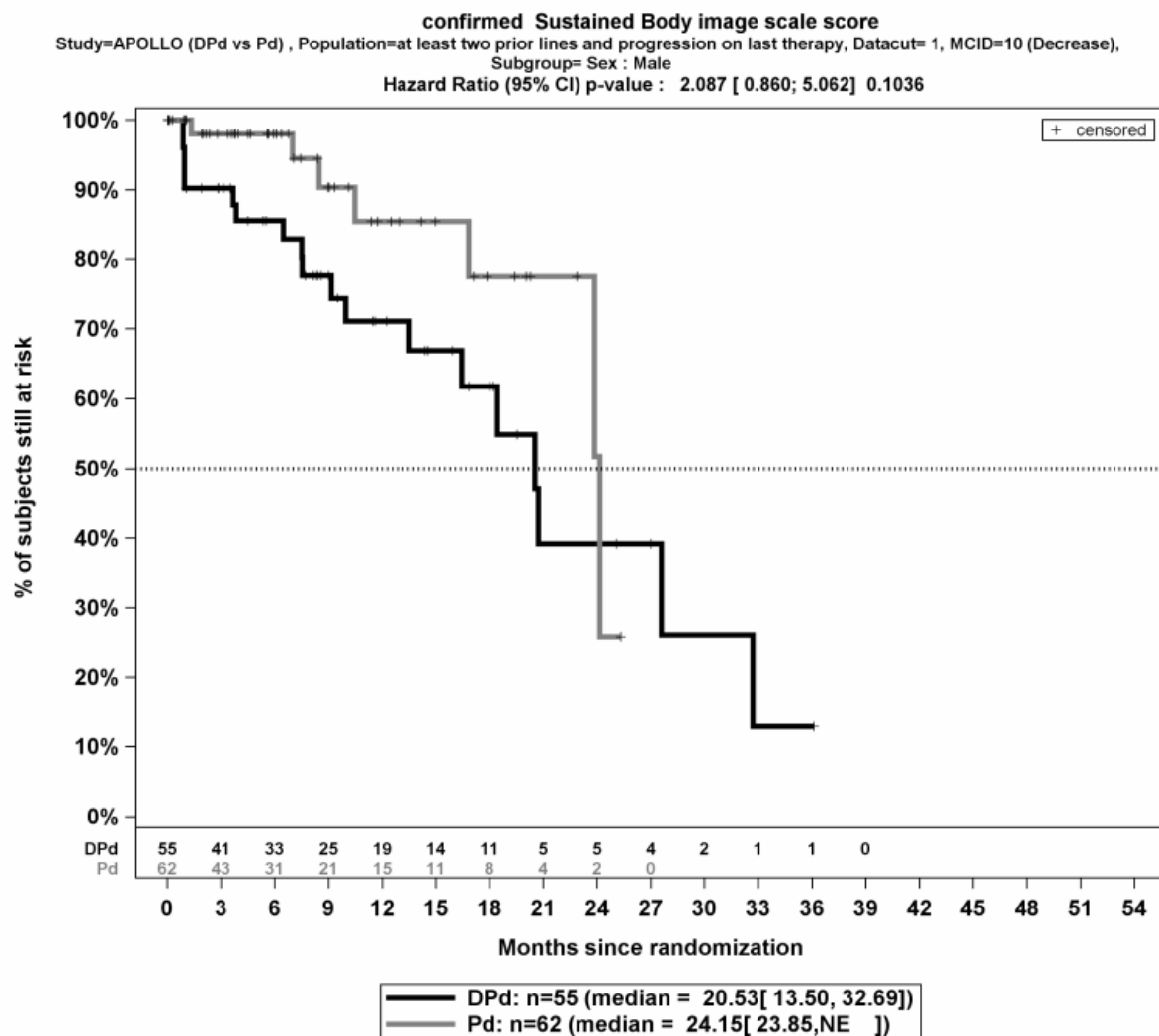


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Geschlecht (männlich), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

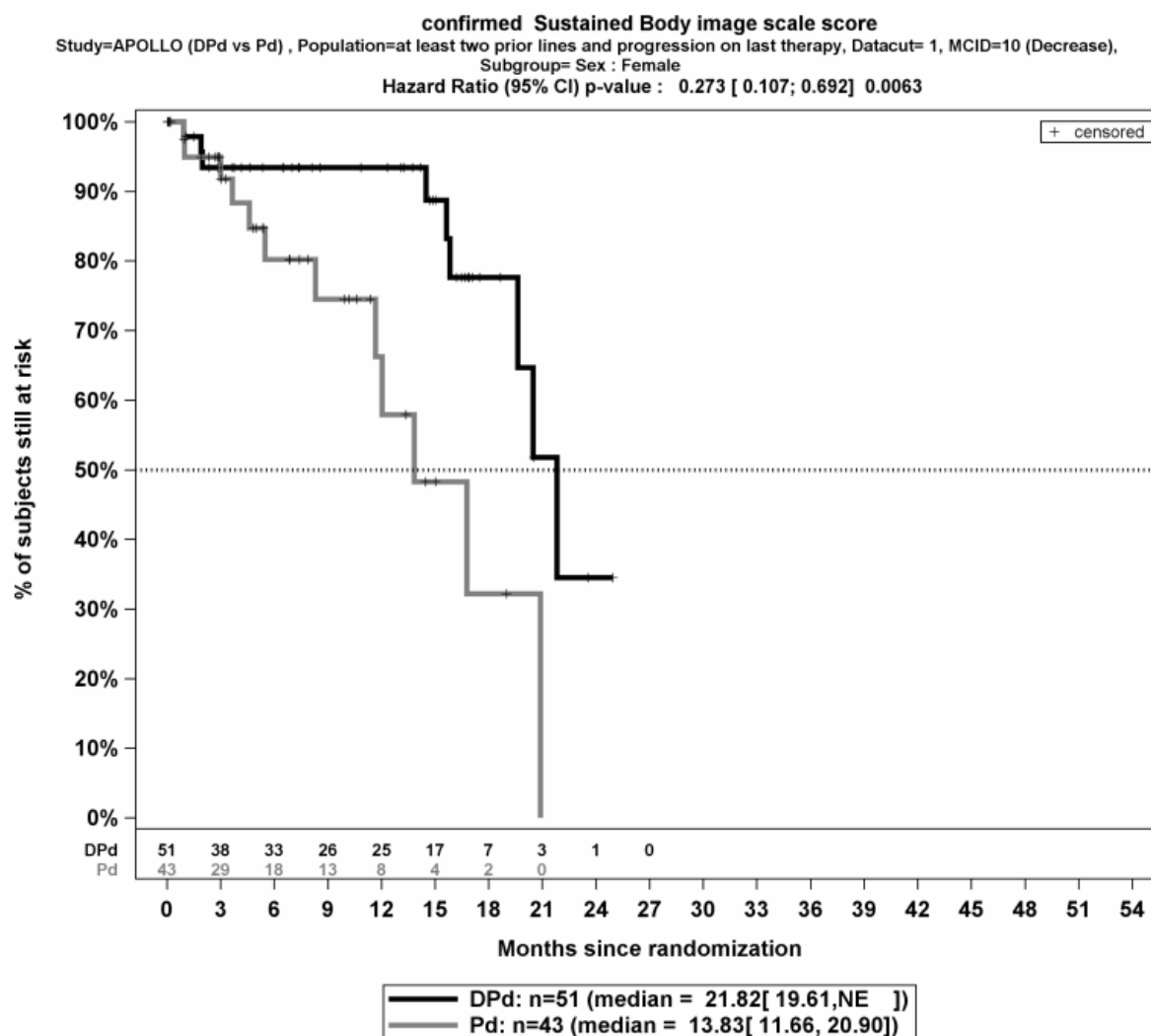


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zu QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Subgruppenanalyse nach Geschlecht (weiblich), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 21.07.2020)

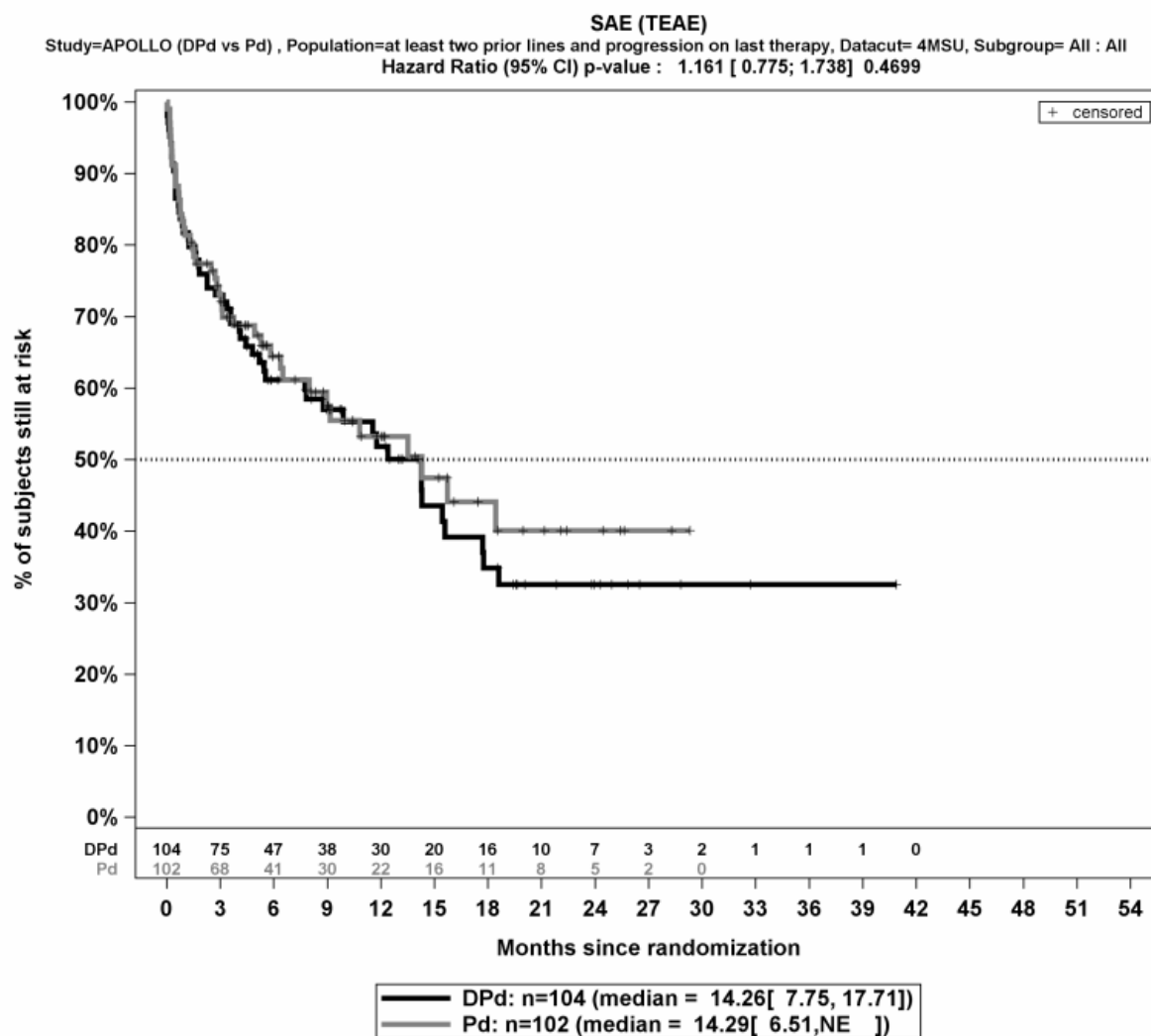


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs, Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 15.11.2020)

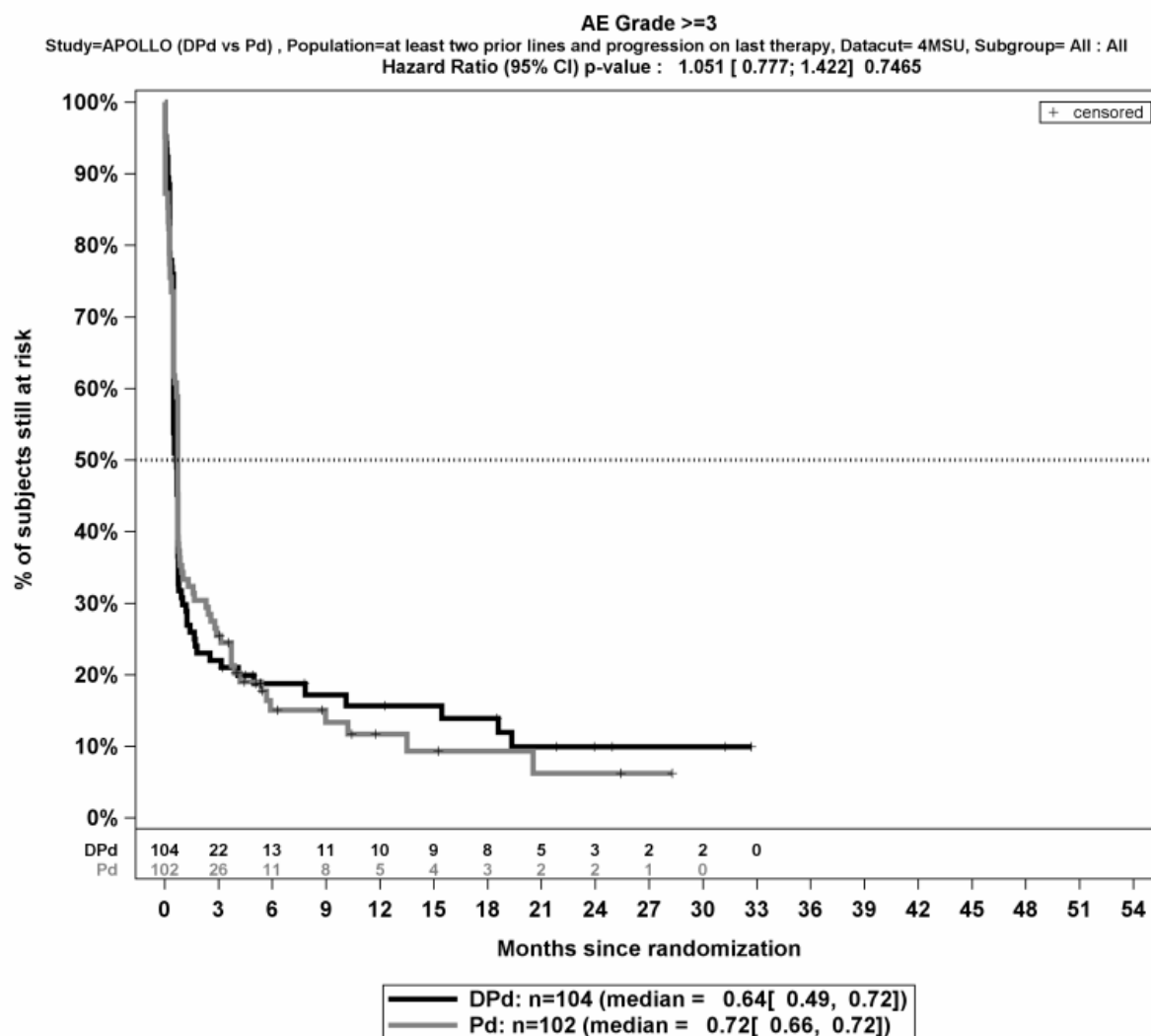


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 15.11.2020)

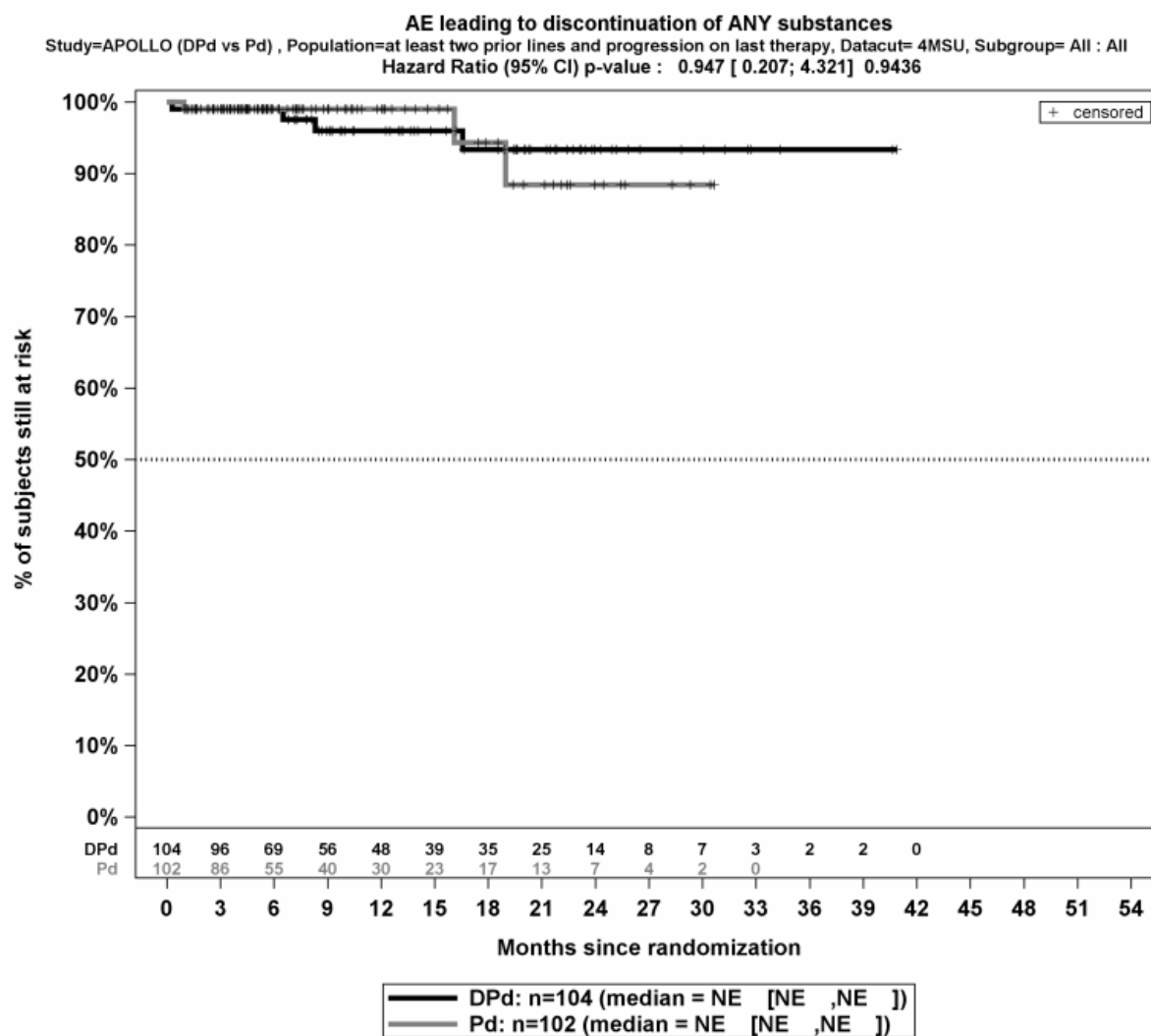


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zu Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 15.11.2020)

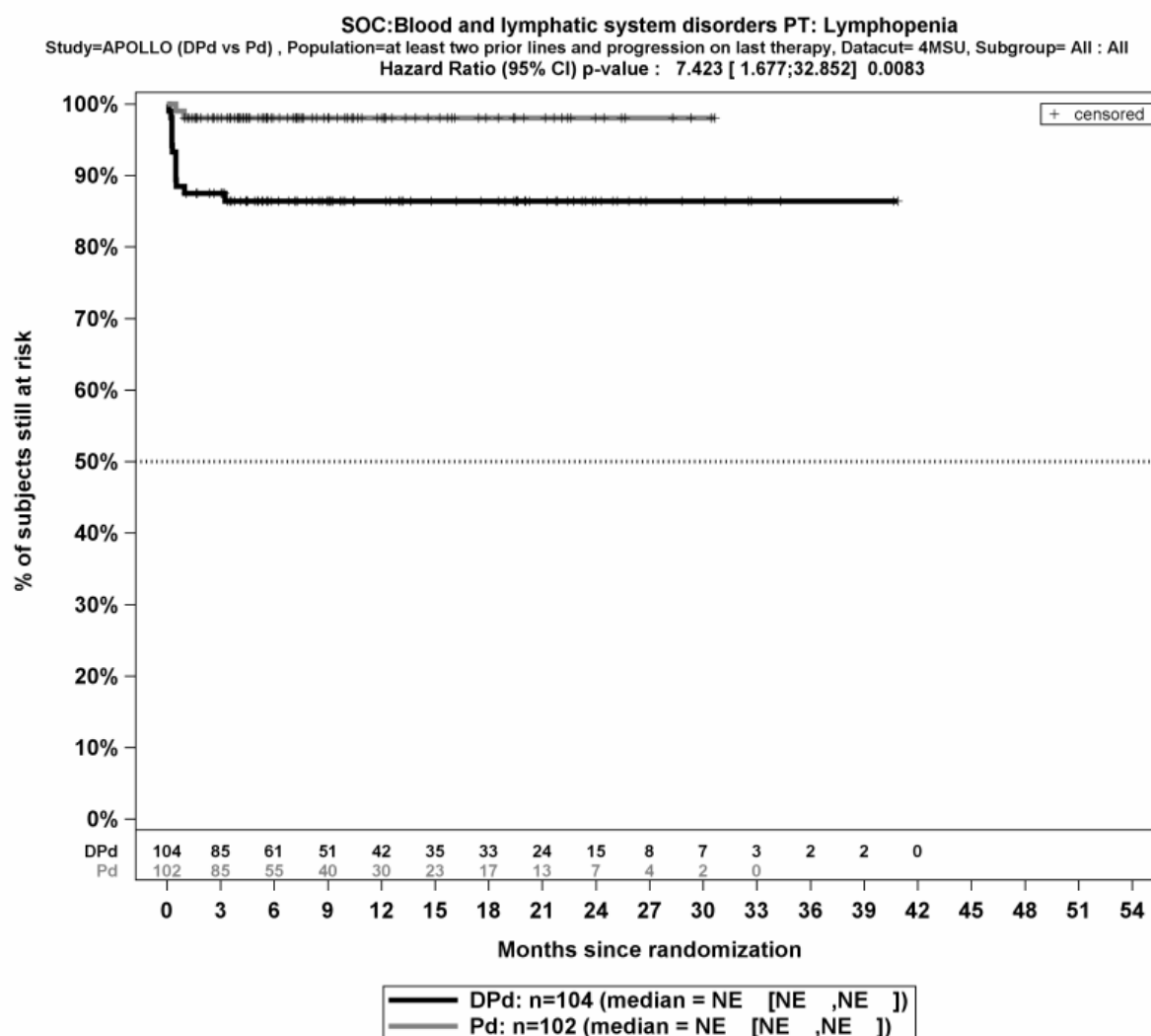


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu Lymphopenie (PT, schwere UEs), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 15.11.2020)

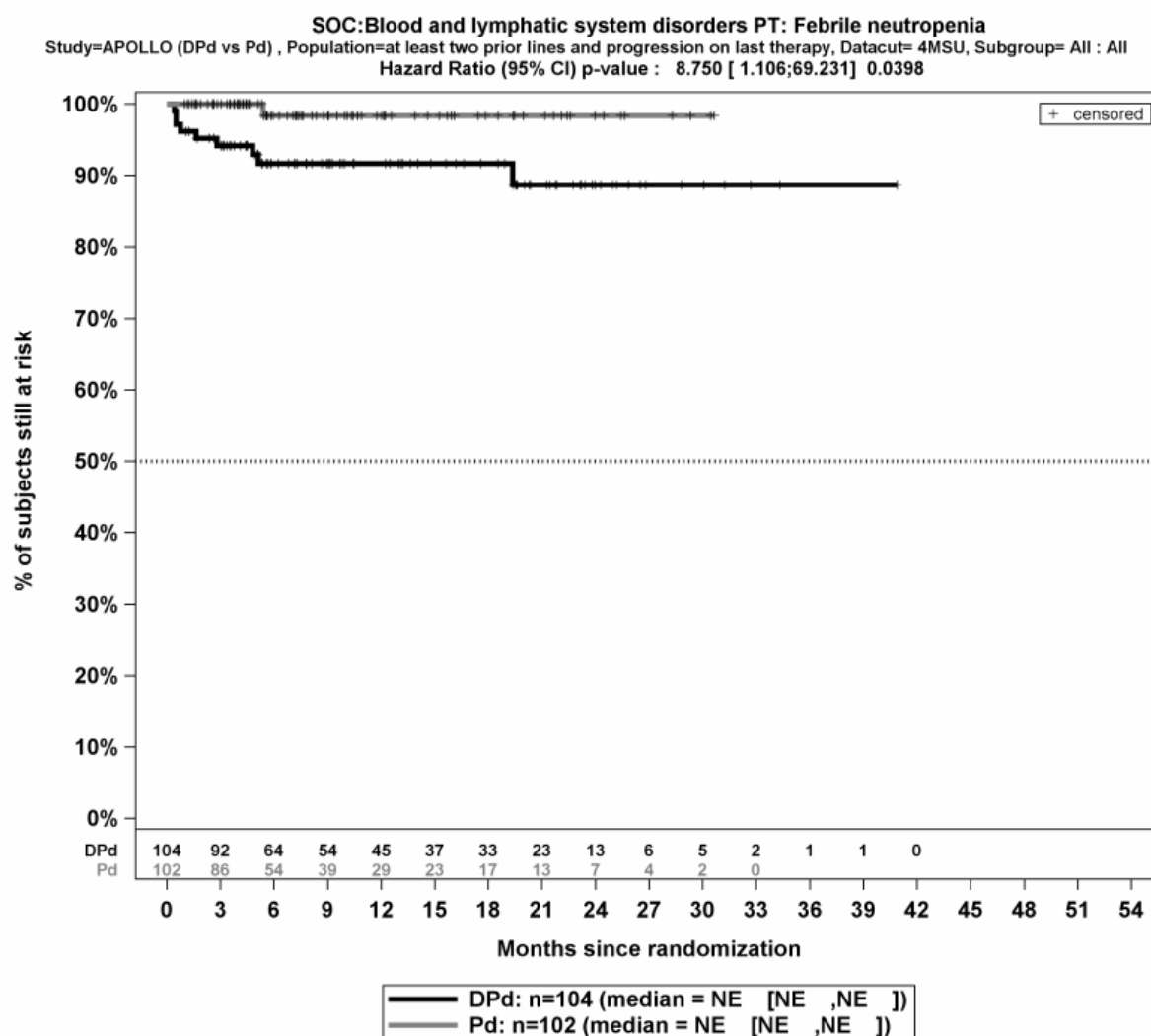


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs), Studie APOLLO, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie (Datenschnitt: 15.11.2020)