



IQWiG-Berichte – Nr. 947

**Daratumumab
(neu diagnostiziertes multiples
Myelom, Stammzell-
transplantation nicht
geeignet) –**

Addendum zum Auftrag A20-14

Addendum

Auftrag: A20-49
Version: 1.0
Stand: 16.07.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Addendum zum Auftrag A20-14

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.06.2020

Interne Auftragsnummer

A20-49

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

- Sascha Abbas
- Cornelia Rüdig
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Daratumumab, multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02252172

Keywords: Daratumumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02252172

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs.....	2
2.2 Endpunktkategorie für das Symptom Schmerz.....	3
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	5
2.5 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	8
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Endpunkt Abbruch wegen UEs) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason.....	3
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Endpunkte Schmerz und Abbruch wegen UEs): Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	5
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.....	6
Tabelle 4: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) (Studie MAIA, Datenschnitt 10.06.2019).....	9
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
G BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.06.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-14 (Daratumumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist, die Studie MAIA vorgelegt [2]. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs waren die vorgelegten Daten nicht verwertbar, da lediglich Auswertungen zum Abbruch des gesamten Therapieregimes, jedoch nicht zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente vorlagen [1]. Bei den Endpunkten zur Morbidität wurden Schmerzen, erhoben über die Symptomskala Schmerz des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), auf Basis der vom pU vorgelegten Daten in der Dossierbewertung der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU weitere Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs sowie weitere Informationen zum Schweregrad des Symptoms Schmerzen vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten zusätzlichen Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs und zur Einstufung des Symptoms Schmerzen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

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

2 Bewertung

2.1 Bewertung der nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs

In seinem Dossier hatte der pU für den Endpunkt Abbruch wegen UEs nur die Operationalisierung zum Abbruch aller Therapiekomponenten vorgelegt. Wie in der Dossierbewertung A20-14 dargelegt, geht der Abbruch einer Komponente (Lenalidomid) im Vergleichsarm, nicht aber im Interventionsarm, fast ausnahmslos mit dem Abbruch des gesamten Therapieregimes einher. Eine Auswertung zum Abbruch des gesamten Therapieregimes wurde in der Dossierbewertung als nicht sinnvoll interpretierbar angesehen [1]. Somit lagen im Dossier des pU zum Endpunkt Abbruch wegen UEs keine verwertbaren Daten vor.

Mit seiner Stellungnahme legt der pU nun zusätzliche Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs vor: zum Abbruch der einzelnen Wirkstoffkomponenten, zum gemeinsamen Abbruch von Lenalidomid und Dexamethason sowie zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente [3]. Der pU sieht, wie schon in seinem Dossier, den Abbruch aller Therapiekomponenten als relevante Auswertung an. Als Begründung führt er an, dass ein Therapieabbruch dann besonders relevant für Patientinnen und Patienten sei, wenn er mit dem Verlust einer wirksamen Therapie verbunden sei. Das wäre bei Regimen aus mehreren Komponenten der Fall, wenn das gesamte Regime abgesetzt würde. Darüber hinaus argumentiert der pU in seiner Stellungnahme, dass in der Auswertung der UEs, die zum Abbruch von mindestens 1 Therapiekomponente führen, im Kontrollarm mehrheitlich schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] \geq Grad 3), hingegen im Behandlungsarm mit Daratumumab mehrheitlich leichte UEs (CTCAE-Grad \leq 2) zum Abbruch führten. Ein derartiger Unterschied sei beim Abbruch aller Therapiekomponenten nicht zu beobachten. Diese Daten stützten aus Sicht des pU die Vermutung, dass sich die Qualität der UEs, die zum Abbruch von mindestens 1 Therapiekomponente führen, zwischen den Studienarmen und den Therapiekomponenten unterscheidet, da die Prüfarzte bei Abwägung zwischen der erwünschten Aufrechterhaltung der Wirkung der Therapie und der Verträglichkeit unterschiedliche Maßstäbe ansetzen. Die Aussagekraft der Auswertung von UEs, die zum Abbruch von mindestens 1 Therapiekomponente führen, wäre somit eingeschränkt und weniger belastbar als die Auswertung zu den UEs, die zum kompletten Therapieabbruch führen.

Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs als Operationalisierung von UEs angesehen, die für Patientinnen und Patienten so bedeutsam sind, dass sie zur Folge haben, dass die derzeitige Behandlung nicht mehr toleriert wird. Der Abbruch der gesamten Behandlung oder eines Teils der Behandlung ist somit der Indikator für diese bedeutsamen UEs. Vor diesem Hintergrund ist es weniger relevant, welche oder wie viele der Komponenten der Behandlung die Patientinnen und Patienten abbrechen. Auch der Schweregrad, der vom pU in der Stellungnahme angeführt wird, ist hierbei weniger relevant. So können auch nicht schwere oder schwerwiegende UEs für die Patientinnen und Patienten so belastend sein, dass sie die bestehende Therapie nicht mehr tolerieren. Dies wird durch die Operationalisierung als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente am besten abgebildet. Darüber hinaus liegt eine

separate Auswertung zu schweren UEs (CTCAE \geq Grad 3) vor, diese mit einem Effekt zum Nachteil von Daratumumab.

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs die in der Stellungnahme des pU vorgelegte Operationalisierung Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Die Ergebnisse dieses Endpunkts sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Endpunkt Abbruch wegen UEs) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MAIA (Datenschnitt 10.06.2019)					
Nebenwirkungen					
Abbruch wegen UEs ^b	364	n. e. [38,1; n. e.] 137 (37,6)	365	n. e. 109 (29,9)	1,15 [0,89; 1,48]; 0,287
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium, Region und Alter					
b. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente					
HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.2 Endpunktkategorie für das Symptom Schmerz

In der Studie MAIA wurde der Endpunkt Schmerz über eine Skala des EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pU begründet in seinem Dossier den Schweregrad des Endpunkts Schmerz mit einem Schwellenwert von 66 Punkten, der gemäß Johnsen 2009 [4] eine Einstufung als schwere Schmerzen entspräche. Wie bereits in der Dossierbewertung A20-14 beschrieben [1] basiert der

verwendete Schwellenwert von 66 Punkten auf der Annahme, dass Patientinnen und Patienten, die im Mittel auf der Skala mindestens einen mäßigen Schmerz angeben, schwerwiegende / schwere Schmerzen haben. Für die Einstufung als schwerwiegendes bzw. schweres Symptom wären Informationen zu inhaltlich hinreichend begründeten absoluten Schwellenwerten notwendig. Diese liegen für die Symptomskala Schmerz nicht vor und lassen sich aus den vom pU im Dossier vorgelegten Daten nicht ableiten.

Mit seiner Stellungnahme reicht der pU nun weitere Literatur zur Begründung des Schwellenwertes von 66 Punkten der Schmerzskala des EORTC QLQ-C30 für eine Einstufung in ein schwerwiegendes bzw. schweres Symptom nach. In der vom pU vorgelegten Publikation von Strömgen 2002 [5] wird der Schwellenwert zur Einteilung des Schweregrades der Schmerzen von Krebspatientinnen und -patienten in der Palliativversorgung lediglich angewandt. Die Quelle enthält jedoch keine inhaltliche Begründung für den Schwellenwert. Auch unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten in der Stellungnahme wird der Schwellenwert von 66 Punkten daher als nicht inhaltlich hinreichend begründet eingeschätzt.

Der pU liefert darüber hinaus in seiner Stellungnahme weitere Angaben zum Einsatz von Opioiden in der Studie MAIA. Gemäß den Angaben in der Stellungnahme haben vor Randomisierung oder innerhalb eines Monats nach Therapiestart 51 % der Patientinnen und Patienten Opioide erhalten. Dem pU nach habe sich der Anteil von Patientinnen und Patienten, die Opioide erhalten haben, im Studienverlauf auf 70 % erhöht. Der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten mit Opioidtherapie wird durch Angaben im Dossier zum 1. Datenschnitt vom 24.09.2018 der Studie gestützt. Demnach hatten 238 (64,7 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 233 (63,1 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine begleitende Therapie mit Opioiden erhalten.

Im Dossier wurde der Endpunkt Schmerz über eine Verschlechterung des Schmerzes um 10 Punkte auf der Skala Schmerz des EORTC QLQ-C30 operationalisiert. Durch die vom pU nachgereichten Daten liegen Angaben zum Opioidgebrauch der Patientinnen und Patienten sowohl kurz nach Studienbeginn als auch zu weiteren Zeitpunkten im späteren Verlauf der Studie vor. Eine Zuordnung des individuellen Zeitpunkts des Opioidgebrauchs zum Zeitpunkt der Verschlechterung des Schmerzes ist anhand der Daten zwar nicht möglich. Jedoch erhielt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten zu mehreren Zeitpunkten im Studienverlauf Opioide als Schmerztherapie und der Anteil dieser Patientinnen und Patienten nahm im Studienverlauf zu. Daher wird der Endpunkt Schmerz, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, in der vorliegenden Situation in der Gesamtschau der in der Stellungnahme und im Dossier des pU vorliegenden Daten zum Opioidgebrauch, der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 2 zeigt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte Schmerz und Abbruch wegen UEs unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Endpunkte Schmerz und Abbruch wegen UEs): Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Änderung zu Zyklus 12 Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Schmerz	Median: 35,0 vs. 18,0 HR: 0,68 [0,54; 0,85]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Nebenwirkungen		
Abbruch wegen UEs ^c	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,15 [0,89; 1,48]; p = 0,287	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. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Schmerz: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ körperliche Funktion, soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ spezifische UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Anämie ^a [jeweils schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3])	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ spezifische UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (darunter Schüttelfrost; Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ spezifische UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering bis beträchtlich (darunter Neutropenie [schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3] – Ausmaß: beträchtlich; Infektionen und parasitäre Erkrankungen [SUEs] – Ausmaß: gering)
Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen. a. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher das Krankheitsbild der Grunderkrankung abbildet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Unter Berücksichtigung der in der Stellungnahme nachgereichten Daten ergibt sich abweichend von der Dossierbewertung A20-14 ein positiver Effekt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen für den Endpunkt Schmerz mit beträchtlichem Ausmaß. Wie bereits in der Dossierbewertung A20-14 beschrieben betreffen die weiteren positiven Effekte 2 spezifische UEs von beträchtlichem Ausmaß, und 2 von 6 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils vom Ausmaß gering. Den positiven Effekten stehen auf der Seite der negativen Effekte ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen (4 spezifische UEs mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß sowie die Gesamtrate der schweren UEs [CTCAE-Grad ≥ 3] mit beträchtlichem Ausmaß) gegenüber.

In der Gesamtschau stehen somit positive Effekte in 3 Endpunktkategorien, davon 2 mit Ausmaß beträchtlich, negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß gegenüber. Insgesamt überwiegen die positiven Effekte.

Zusammenfassend ergibt sich auf Basis der nachgereichten Daten unter Berücksichtigung der Daten im Dossier ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Daratumumab aus der Dossierbewertung A20-14.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Daratumumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-14 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<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 A20-14 sind fett markiert.</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. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-14 [online]. 13.05.2020 [Zugriff: 02.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 913). URL: https://www.iqwig.de/download/A20-14_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_1-0.pdf.
2. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.02.2020 [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/#dossier>.
3. Janssen-Cilag. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 913: Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-14. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. Eur J Haematol 2009; 83(2): 139-148.
5. Strömberg AS, Goldschmidt D, Groenvold M, Petersen MA, Jensen PT, Pedersen L et al. Self-assessment in cancer patients referred to palliative care: a study of feasibility and symptom epidemiology. Cancer 2002; 94(2): 512-520.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

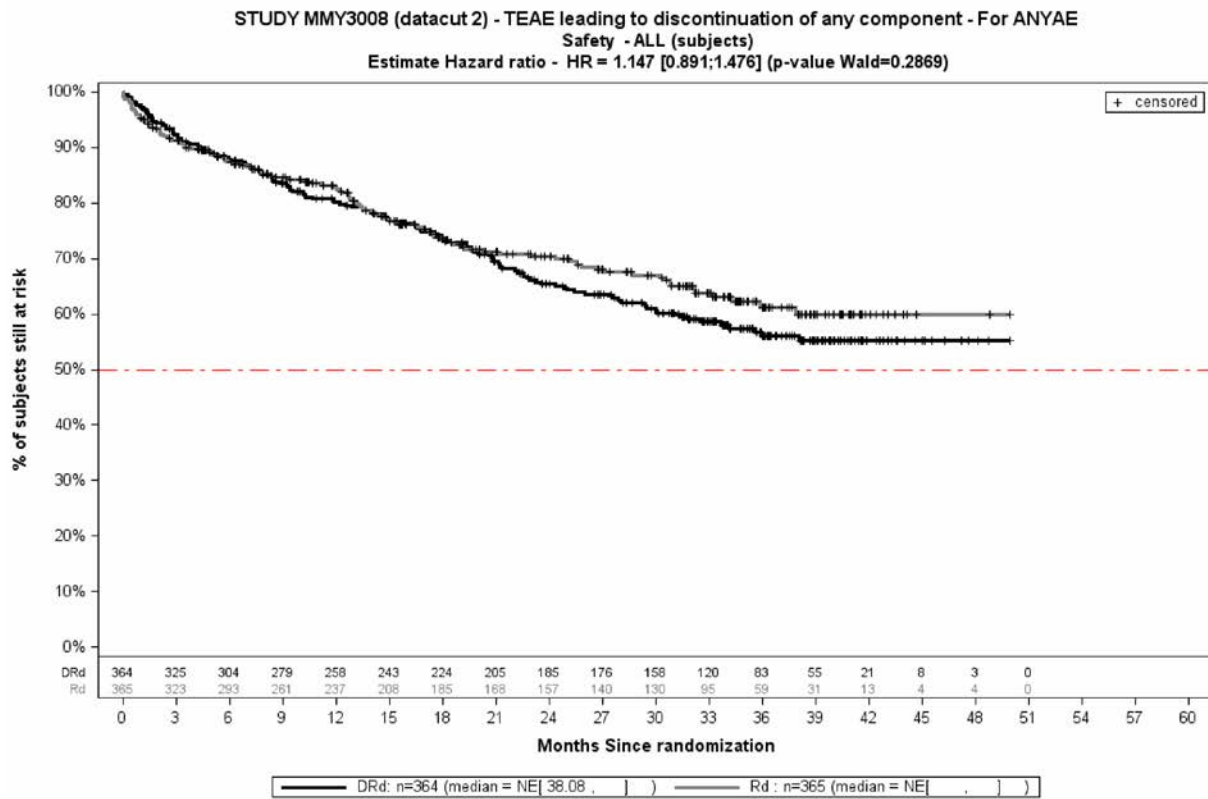


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) (Studie MAIA, Datenschnitt 10.06.2019)