Amendment

Gemeinsamer Bundesausschuss

zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Ripretinib

Dossierbewertung vom 1. April 2022

Datum des Amendments: 25. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 3
Abbildungsverzeichnis 4
Abkürzungsverzeichnis 5
1 Hintergrund 6
2 Fragestellung 7
3 Liste der verwendeten Quellen 7
4 Ergebnisse 7
4.1 Morbidität 7
4.2 Lebensqualität 13
5 Zusammenfassung 16
Referenzen 17
Anhang 18

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Rücklaufquoten in der Studie INVICTUS für die EQ-5D-5L-VAS über die gesamte Studiendauer (bezogen auf die ITT-Population) 8

Tabelle 2: Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS) in der Studie INVICTUS, Responderanalysen Verschlechterung um 15 %[1)] über die gesamte Studiendauer, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 9

Tabelle 3: Rücklaufquoten in der Studie INVICTUS für den EORTC QLQ-C30 über die gesamte Studiendauer (bezogen auf die ITT-Population) 11

Tabelle 4: Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) in der Studie INVICTUS, Responderanalysen Verschlechterung um 10 %[1)] über die gesamte Studiendauer, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 12

Tabelle 5: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in der Studie INVICTUS, Responderanalysen Verschlechterung um 10 %[1)] über die gesamte Studiendauer, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 14

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 %, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 10
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Fatigue) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 18
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 18
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Schmerz) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 19
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 19
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 20
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 20
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Obstipation) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 21
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 21
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 22
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 22
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 23
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 23
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 24
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population 24

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzungsverzeichnis

BSC	Best Supportive Care
EMA	European Medicines Agency
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level
EQ-5D-5L-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Ripretinib (Qinlock®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 23. Dezember 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie INVICTUS für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ripretinib + Best Supportive Care (BSC) (im Folgenden als „Ripretinib“ bezeichnet) im Vergleich zu Placebo + BSC (im Folgenden als „Placebo“ bezeichnet) bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor mindestens drei Kinase-Hemmer (Imatinib, Sunitinib und Regorafenib) erhalten haben.

Die Nutzenbewertung wurde am 01. April 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 09. Mai 2022 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse für die „visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level (EQ-5D-5L-VAS)” und den „European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)” in der doppelblinden Phase aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) ab Zyklus 3 Tag 1 im Placebo-Arm und der großen Unterschiede in der Rücklaufquote (≥ 15 %) zwischen den Behandlungsarmen (ab Zyklus 2 Tag 1) sowie der häufig durchgeführten Zensierung zum Zeitpunkt der Progression (informative Zensierung) nicht in der Nutzenbewertung herangezogen.

Im Stellungnahmeverfahren reicht der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 % für die „EQ-5D-5L-VAS” und für ≥ 10 Punkte für die „Krankheitssymptomatik“ und die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung in der doppelblinden Phase sowie über die gesamte Studiendauer (doppelblinde Phase + Open-Label-Phase) nach. Zudem reicht der pU Informationen zu den Rücklaufquoten zu jedem einzelnen Erhebungszeitpunkt der beiden Instrumente über die gesamte Studiendauer, dem Anteil an Personen, die in den jeweiligen Analysen zensiert wurden, und Angaben zu Studienteilnehmenden mit dem Krankheitsstadium „unbekannt“ nach. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Darstellung und Bewertung der Analysen zur „EQ-5D-5L-VAS” und des „EORTC QLQ-C30“ über die gesamte Studiendauer (ITT-Population).

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. April 2022 und am 12. Mai 2022 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 % für die „EQ-5D-5L-VAS" und für ≥ 10 Punkte für die „Krankheitssymptomatik" und die „gesundheitsbezogene Lebensqualität" des EORTC QLQ-C30 unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung über die gesamte Studiendauer (ITT-Population) bewertet und dargestellt. Zudem werden die Informationen zum Krankheitsstadium „unbekannt" bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ripretinib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahmen des pU vom 22. April 2022 [1,2] und 12. Mai 2022 [3]
- Nutzenbewertung zu Ripretinib [4]

4 Ergebnisse

Mit der Stellungnahme liefert der pU Informationen zu Studienteilnehmenden mit dem Krankheitsstadium „unbekannt" nach. Der Tabelle 13 in der Nutzenbewertung zu Ripretinib ist zu entnehmen, dass bei 9 Personen (10,6 %) aus dem Ripretinib-Arm und 6 Personen aus dem Placebo-Arm (13,6 %) das Stadium „unbekannt" bei der initialen Diagnose zugeordnet wurde. Laut pU lagen nicht in jedem Prüfzentrum Angaben in der Krankenakte zum Staging bei der initialen Diagnose für jeden Studienteilnehmenden vor. In den Fällen, in denen den Krankenakten keine Angaben zu entnehmen waren, wurde das Krankheitsstadium dementsprechend als „unbekannt" eingestuft. Alle Studienteilnehmenden hatten in Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien der Studie bereits Therapien mit mindestens drei anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten und erfüllten somit die Voraussetzungen für die Viertlinientherapie mit Ripretinib gemäß zugelassener Indikation. Dem pU kann gefolgt werden und die Informationen führen zu keiner veränderten Einschätzung der Nutzenbewertung.

4.1 Morbidität

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS)

In Tabelle 1 sind die Rücklaufquoten der EQ-5D-5L-VAS zu jedem einzelnen Erhebungszeitpunkt über die gesamte Studiendauer (doppelblinde Phase + Open-Label-Phase) dargestellt. Die Rücklaufquote im Ripretinib-Arm liegt bis Beginn von Zyklus 11 und im Placebo-Arm bis Beginn von Zyklus 20 über 70 %. Zu Beginn von Zyklus 3 und 6 sowie ab Zyklus 12 ist der Unterschied in der Rücklaufquote zwischen den Behandlungsgruppen > 15 %. In Abbildung 1 ist der Kaplan-Meier-Kurve zu entnehmen, dass viele Ereignisse vor Beginn von Zyklus 3 (Woche 12) auftraten, sodass die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 % in der EQ-5D-5L-VAS dargestellt werden. Es bestehen jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Nachbeobachtung der EQ-5D-5L-VAS bis Studienende. Laut dem Studienprotokoll erfolgte eine Erhebung über die gesamte Studiendauer bis Behandlungsende, sodass unklar ist, bei wie vielen Personen (vor allem im Ripretinib-Arm), die nach einer Krankheitsprogression die Studienmedikation abbrachen, die Erhebung nicht mehr erfolgte. Aufgrund dieser Unsicherheit und der großen Unterschiede in der

Rücklaufquote zwischen den Behandlungsarmen werden die Ergebnisse als hoch verzerrt eingestuft. Zudem sind die Ergebnisse aufgrund des Cross-overs (Wechsel der Patienten und Patientinnen im Placebo-Arm nach einer Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Ripretinib) und der damit verbundenen Entblindung der Studienteilnehmenden hoch verzerrt.

Laut Stellungnahme betrug die mediane Beobachtungsdauer für die gesamte Studie (doppelblinde Phase + Open-Label-Phase) für den Datenschnitt vom 10.08.2020 64,1 Wochen für Studienteilnehmende des Ripretinib-Arms und 27,1 Wochen für Studienteilnehmende des Placebo-Arms. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer zur EQ-5D-5L-VAS über die gesamte Studiendauer liegen nicht vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die EQ-5D-5L-VAS nicht über die gesamte Studie erhoben wurde. Laut Stellungnahme des pU wurden bei den patientenberichteten Parametern alle Patienten und Patientinnen für die Betrachtung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zensiert, wenn sie kein entsprechendes Ereignis aufwiesen. Die Zensierung erfolgte, wenn keine weiteren Daten mehr vorlagen. Gründe waren dem pU nicht in jedem Fall bekannt. Gründe waren z. B. eine Krankheitsprogression oder Tod, aber auch die Entscheidung des Patienten / der Patientin, keinen Fragebogen ausfüllen zu wollen. Wenn nach einer Krankheitsprogression Ripretinib weiter eingenommen wurde (Ripretinib-Arm) bzw. initiiert wurde (Placebo-Arm), dann sollte auch die EQ-5D-5L-VAS weiter erhoben werden und nicht in der Analyse zensiert werden. Daher wird davon ausgegangen, dass eine Zensierung in der vorliegenden Analyse vor allem bei Tod oder beim Abbruch der Studienmedikation erfolgte, welche teilweise auf eine Progression zurückzuführen waren.

Bei der stratifizierten Analyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 % zeigte sich im allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib (Hazard Ratio (HR): 0,49 (95%-KI: [0,30; 0,81]); p = 0,005) (Tabelle 2).

Tabelle 1: Rücklaufquoten in der Studie INVICTUS für die EQ-5D-5L-VAS über die gesamte Studiendauer (bezogen auf die ITT-Population)

Studie INVICTUS EQ-5D-5L-VAS Rücklaufquoten	**Ripretinib**		**Placebo**	
	Patienten und Patientinnen in Studie, n	**Patienten und Patientinnen in Analyse, n (%)**	**Patienten und Patientinnen in Studie, n**	**Patienten und Patientinnen in Analyse, n (%)**
Zyklus 1 – Tag 1	85	73 (85,9)	44	42 (95,5)
Zyklus 1 – Tag 15	84	80 (95,2)	41	37 (90,2)
Zyklus 2 – Tag 1	84	79 (94,0)	40	36 (90,0)
Zyklus 3 – Tag 1	81	72 (88,9)	34	24 (70,6)
Zyklus 4 – Tag 1	78	73 (93,6)	31	26 (83,9)
Zyklus 5 – Tag 1	76	66 (86,8)	29	23 (79,3)
Zyklus 6 – Tag 1	73	65 (89,0)	27	19 (70,4)
Zyklus 7 – Tag 1	70	59 (84,3)	24	18 (75,0)
Zyklus 8 – Tag 1	66	53 (80,3)	22	18 (81,8)
Zyklus 9 – Tag 1	59	47 (79,7)	19	14 (73,7)
Zyklus 10 – Tag 1	57	45 (78,9)	17	13 (76,5)
Zyklus 11 – Tag 1	57	41 (71,9)	15	12 (80,0)
Zyklus 12 – Tag 1	54	34 (63,0)	14	12 (85,7)

Studie INVICTUS EQ-5D-5L-VAS Rücklaufquoten	Ripretinib		Placebo	
	Patienten und Patientinnen in Studie, n	Patienten und Patientinnen in Analyse, n (%)	Patienten und Patientinnen in Studie, n	Patienten und Patientinnen in Analyse, n (%)
Zyklus 13 – Tag 1	52	33 (63,5)	13	11 (84,6)
Zyklus 14 – Tag 1	50	29 (58,0)	12	10 (83,3)
Zyklus 15 – Tag 1	48	25 (52,1)	12	10 (83,3)
Zyklus 16 – Tag 1	45	24 (53,3)	12	11 (91,7)
Zyklus 17 – Tag 1	42	25 (59,5)	12	10 (83,3)
Zyklus 18 – Tag 1	39	23 (59,0)	12	11 (91,7)
Zyklus 19 – Tag 1	39	20 (51,3)	12	11 (91,7)
Zyklus 20 – Tag 1	38	17 (44,7)	12	9 (75,0)
Zyklus 21 – Tag 1	33	14 (42,4)	12	8 (66,7)
Zyklus 22 – Tag 1	32	12 (37,5)	12	6 (50,0)
Zyklus 23 – Tag 1	32	10 (31,3)	12	6 (50,0)
Zyklus 24 – Tag 1	29	6 (20,7)	9	5 (55,6)
Zyklus 25 – Tag 1	23	6 (26,1)	6	3 (50,0)
Zyklus 26 – Tag 1	18	3 (16,7)	6	2 (33,3)
Zyklus 27 – Tag 1	12	3 (25,0)	4	0 (0)
Zyklus 28 – Tag 1	10	2 (20,0)	2	0 (0)

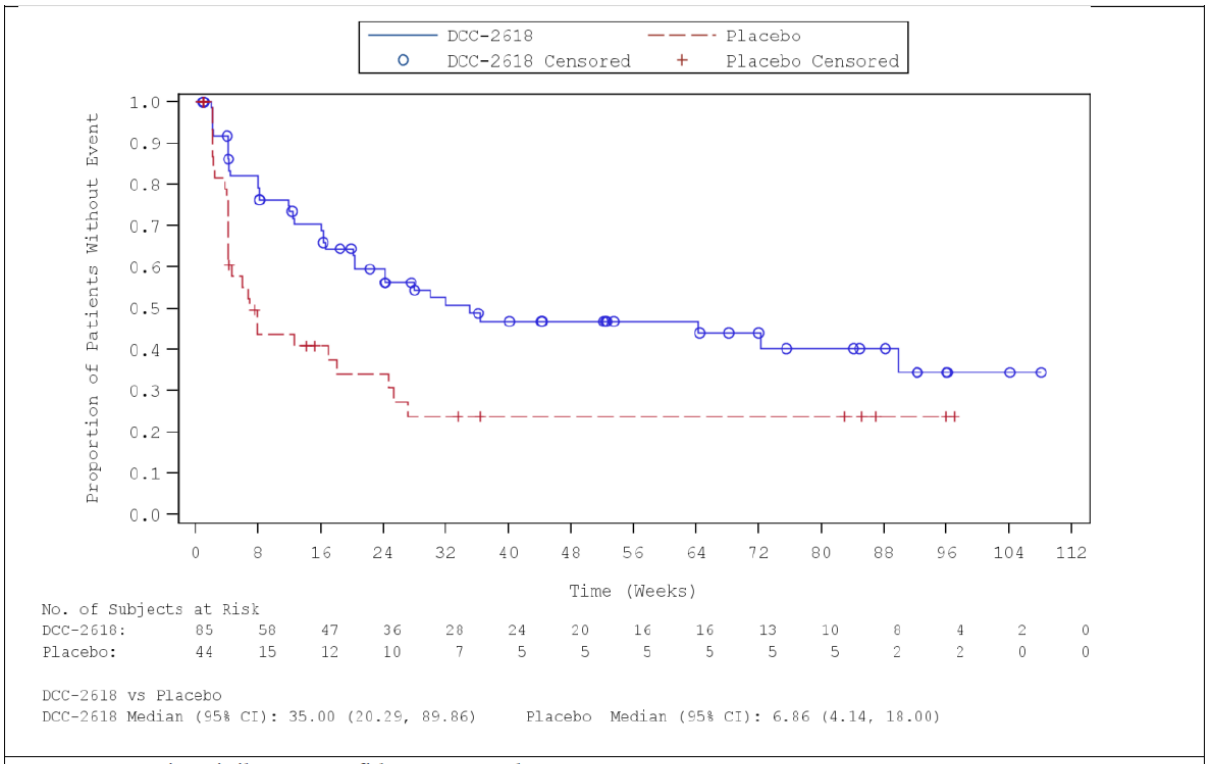
Abkürzungen: EQ-5D-5L-VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; ITT: Intention to Treat.

Tabelle 2: Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS) in der Studie INVICTUS, Responderanalysen Verschlechterung um 15 %[1)] über die gesamte Studiendauer, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population

Studie INVICTUS Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS)	Ripretinib N = 85	Placebo N = 44
Ereignisse, n (%)	38 (44,7)	27 (61,4)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	47 (55,3) k. A.	17 (38,6) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	35,0 [20,3; 89,9]	6,9 [4,1; 18,0]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[2)]	0,49 [0,30; 0,81]; 0,005	

[1)] Dies entspricht einer Verringerung um ≥ 15 mm auf der Skala.
[2)] Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert basiert auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) und ECOG-PS (0 vs. 1 oder 2)).

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EQ-5D-5L-VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall.



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 %, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

In Tabelle 3 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 zu jedem einzelnen Erhebungszeitpunkt über die gesamte Studiendauer (doppelblinde Phase + Open-Label-Phase) dargestellt. Die Rücklaufquote im Ripretinib-Arm liegt bis zu Beginn von Zyklus 11 und im Placebo-Arm bis zu Beginn von Zyklus 20 über 70 %. Zu Beginn von Zyklus 3 und 6 sowie ab Beginn von Zyklus 12 ist der Unterschied in der Rücklaufquote zwischen den Behandlungsgruppen > 15 %. In Abbildung 2 bis Abbildung 15 ist den Kaplan-Meier-Kurven zu entnehmen, dass für die meisten Domänen viele Ereignisse vor Beginn von Zyklus 3 (Woche 12) auftraten, sodass die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 dargestellt werden. Es bestehen dieselben Unsicherheiten in der Nachbeobachtung, den Rücklaufquoten und Cross-over wie bei der EQ-5D-5L-VAS, sodass die Ergebnisse als hoch verzerrt eingestuft werden.

Laut dem Studienprotokoll erfolgte eine Erhebung des EORTC QLQ-C30 über die gesamte Studiendauer bis Behandlungsende. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer zum EORTC QLQ-C30 über die gesamte Studiendauer liegen nicht vor.

Bei der stratifizierten Analyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich in keiner der Domänen für die Krankheitssymptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4).

Tabelle 3: Rücklaufquoten in der Studie INVICTUS für den EORTC QLQ-C30 über die gesamte Studiendauer (bezogen auf die ITT-Population)

Studie INVICTUS EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten	Ripretinib		Placebo	
	Patienten und Patientinnen in Studie, n	Patienten und Patientinnen in Analyse, n (%)	Patienten und Patientinnen in Studie, n	Patienten und Patientinnen in Analyse, n (%)
Zyklus 1 – Tag 1	85	73 (85,9)	44	42 (95,5)
Zyklus 1 – Tag 15	84	81 (96,4)	41	39 (95,1)
Zyklus 2 – Tag 1	84	81 (96,4)	40	36 (90,0)
Zyklus 3 – Tag 1	81	73 (90,1)	34	24 (70,6)
Zyklus 4 – Tag 1	78	74 (94,9)	31	26 (83,9)
Zyklus 5 – Tag 1	76	68 (89,5)	29	23 (79,3)
Zyklus 6 – Tag 1	73	65 (89,0)	27	19 (70,4)
Zyklus 7 – Tag 1	70	59 (84,3)	24	18 (75,0)
Zyklus 8 – Tag 1	66	53 (80,3)	22	18 (81,8)
Zyklus 9 – Tag 1	59	48 (81,4)	19	14 (73,7)
Zyklus 10 – Tag 1	57	45 (78,9)	17	13 (76,5)
Zyklus 11 – Tag 1	57	41 (71,9)	15	12 (80,0)
Zyklus 12 – Tag 1	54	34 (63,0)	14	12 (85,7)
Zyklus 13 – Tag 1	52	33 (63,5)	13	11 (84,6)
Zyklus 14 – Tag 1	50	29 (58,0)	12	10 (83,3)
Zyklus 15 – Tag 1	48	25 (52,1)	12	10 (83,3)
Zyklus 16 – Tag 1	45	24 (53,3)	12	11 (91,7)
Zyklus 17 – Tag 1	42	25 (59,5)	12	11 (91,7)
Zyklus 18 – Tag 1	39	23 (59,0)	12	11 (91,7)
Zyklus 19 – Tag 1	39	20 (51,3)	12	11 (91,7)
Zyklus 20 – Tag 1	38	17 (44,7)	12	9 (75,0)
Zyklus 21 – Tag 1	33	14 (42,4)	12	8 (66,7)
Zyklus 22 – Tag 1	32	12 (37,5)	12	6 (50,0)
Zyklus 23 – Tag 1	32	10 (31,3)	12	6 (50,0)
Zyklus 24 – Tag 1	29	6 (20,7)	9	5 (55,6)
Zyklus 25 – Tag 1	23	6 (26,1)	6	3 (50,0)
Zyklus 26 – Tag 1	18	3 (16,7)	6	2 (33,3)
Zyklus 27 – Tag 1	12	3 (25,0)	4	0 (0)
Zyklus 28 – Tag 1	10	2 (20,0)	2	0 (0)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; ITT: Intention to Treat.

Tabelle 4: Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) in der Studie INVICTUS, Responderanalysen Verschlechterung um 10 %[1)] über die gesamte Studiendauer, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population

Studie INVICTUS **Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)**	**Ripretinib** **N = 85**	**Placebo** **N = 44**
Fatigue[2)]		
Ereignisse, n (%)	60 (70,6)	34 (77,3)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	25 (29,4) k. A.	10 (22,7) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	4,1 [2,4; 8,0]	2,6 [2,1; 6,9]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[3)]	0,77 [0,50; 1,18]; 0,229	
Übelkeit/Erbrechen		
Ereignisse, n (%)	53 (62,4)	29 (65,9)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	32 (37,7) k. A.	15 (34,1) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	12,1 [4,4; 20,1]	9,4 [5,0; 19,6]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[3)]	1,00 [0,64; 1,58]; 0,992	
Schmerz		
Ereignisse, n (%)	48 (56,5)	29 (65,9)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	37 (43,5) k. A.	15 (34,1) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	8,1 [4,3; 20,4]	7,3 [4,1; 10,1]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[3)]	0,74 [0,47; 1,18]; 0,208	
Dyspnoe		
Ereignisse, n (%)	48 (56,5)	24 (54,6)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	37 (43,5) k. A.	20 (45,5) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	20,1 [11,9; 32,1]	10,1 [6,9; 37,0]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[3)]	0,87 [0,53; 1,42]; 0,577	
Appetitverlust		
Ereignisse, n (%)	52 (61,2)	30 (68,2)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	33 (38,8) k. A.	14 (31,8) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	16,1 [8,1; 24,1]	7,0 [4,1; 11,7]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[3)]	0,72 [0,46; 1,13]; 0,157	

Studie INVICTUS Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	Ripretinib N = 85	Placebo N = 44
Schlaflosigkeit		
Ereignisse, n (%)	47 (55,3)	27 (61,4)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	38 (44,7) k. A.	17 (38,6) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	16,3 [4,4; 36,3]	7,6 [4,1; 17,0]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[3)]	0,74 [0,46; 1,19]; 0,209	
Obstipation		
Ereignisse, n (%)	50 (58,8)	25 (56,8)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	35 (41,2) k. A.	19 (43,2) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	8,3 [8,0; 20,1]	9,0 [4,1; 27,6]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[3)]	0,97 [0,60; 1,57]; 0,911	
Diarrhö		
Ereignisse, n (%)	48 (56,5)	17 (38,6)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	37 (43,5) k. A.	27 (61,4) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	21,1 [12,0; 32,1]	27,3 [13,1; n. b.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[3)]	1,41 [0,81; 2,44]; 0,229	

[1)] Dies entspricht einer Erhöhung um ≥ 10 Punkte im Score.
[2)] Fatigue ist die einzige Domäne im EORTC QLQ-C30, bei der bei den Auswertungen (Tabelle 1-5 der Stellungnahme) „ohne Stratifizierung“ und in der Kaplan-Meier-Kurve zur Fatigue (Abbildung 1-4 der Stellungnahme) „mit Stratifizierung“ angegeben ist. Es ist unklar, ob es sich hierbei um einen Übertragungsfehler handelt oder nicht.
[3)] Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert basiert auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) und ECOG-PS (0 vs. 1 oder 2)).

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar.

4.2 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Bei der Analyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich in den Domänen „körperliche Funktion“ (HR: 0,52 (95%-KI: [0,33; 0,81]); p = 0,004) und „Rollenfunktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ripretinib (HR: 0,49 (95%-KI: [0,31; 0,77]); p = 0,002) und in der Domäne „Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität“ zuungunsten von Ripretinib (HR: 2,17 (95%-KI: [1,09; 4,30]); p = 0,027) (Tabelle 5). Bei der Ereigniszeitanalyse in der Domäne „Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität“ ist anzumerken, dass im Vergleich zu den anderen Domänen des EORTC QLQ-C30 wenig Ereignisse auftraten und ein hoher Anteil (77,3 %) der Patientinnen und Patienten

zensiert wurde. Die Zensierungsgründe sind nicht angegeben. Vor dem Hintergrund einer akzeptablen Rücklaufquote und der zahlreichen Todesfälle im Placebo-Arm könnte eine mögliche Erklärung sein, dass viele Patientinnen und Patienten, bevor sie die Responseschwelle erreichten, verstarben. Daher wird der Effektschätzer für die Domäne „Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität“ als wenig vertrauenswürdig und die Ergebnissicherheit als gering eingeschätzt.

Tabelle 5: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in der Studie INVICTUS, Responderanalysen Verschlechterung um 10 %[1] über die gesamte Studiendauer, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population

Studie INVICTUS **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**	**Ripretinib** **N = 85**	**Placebo** **N = 44**
Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität		
Ereignisse, n (%)	40 (47,1)	10 (22,7)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	45 (52,9) k. A.	34 (77,3) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	22,3 [4,4; 56,3]	n. e. [54,4; n. b.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[2]	2,17 [1,09; 4,30]; 0,027	
Körperliche Funktion		
Ereignisse, n (%)	48 (56,5)	32 (72,7)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	37 (43,5) k. A.	12 (27,3) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	28,3 [12,0; 52,4]	7,3 [4,0; 12,6]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[2]	0,52 [0,33; 0,81]; 0,004	
Rollenfunktion		
Ereignisse, n (%)	52 (61,2)	33 (75,0)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	33 (38,8) k. A.	11 (25,0) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	12,7 [8,1; 20,3]	4,6 [4,0; 7,0]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[2]	0,49 [0,31; 0,77]; 0,002	
Kognitive Funktion		
Ereignisse, n (%)	49 (57,7)	27 (61,4)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	36 (42,4) k. A.	17 (38,6) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	20,3 [12,0; 36,4]	7,3 [4,1; 18,9]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[2]	0,72 [0,45; 1,15]; 0,170	

Studie INVICTUS Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Ripretinib N = 85	Placebo N = 44
Emotionale Funktion		
Ereignisse, n (%)	47 (55,3)	25 (56,8)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	38 (44,7) k. A.	19 (43,2) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	24,4 [11,9; 40,1]	10,0 [5,0; 24,1]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[2)]	0,75 [0,46; 1,21]; 0,237	
Soziale Funktion		
Ereignisse, n (%)	52 (61,2)	28 (63,6)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	33 (38,8) k. A.	16 (36,4) k. A.
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95%-KI]	16,1 [8,4; 29,0]	7,9 [4,1; 16,1]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[2)]	0,65 [0,41; 1,03]; 0,067	

[1)] Dies entspricht einer Verringerung um ≥ 10 Punkte im Score.
[2)] Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert basiert auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) und ECOG-PS (0 vs. 1 oder 2)).

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

5 Zusammenfassung

In diesem Amendment werden die Auswertungen zu Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 % für die „EQ-5D-5L-VAS" und für ≥ 10 Punkte für die „Krankheitssymptomatik" und die „gesundheitsbezogene Lebensqualität" des EORTC QLQ-C30 unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung über die gesamte Studiendauer (ITT-Population) dargestellt. Mit diesen Analysen konnten die Unsicherheiten in Bezug auf die Stratifizierungsfaktoren und die Auswertung für die ITT-Population beim Verzerrungspotential bei der EQ-5D-5L-VAS und dem EORTC QLQ-C30, die in der Nutzenbewertung festgestellt wurden, geklärt werden.

In der Studie INVICTUS zeigte sich für die Endpunktkategorie Morbidität im Endpunkt „allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS)" bei hohem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil von Ripretinib im Vergleich zu Placebo (HR: 0,49 (95%-KI: [0,30; 0,81]); p = 0,005). Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotential sind die Unsicherheiten in der Nachbeobachtung der EQ-5D-5L-VAS und die Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Zudem zeigte sich für die Domänen der „Krankheitssymptomatik" des EORTC QLQ-C30 bei hohem Verzerrungspotential kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität zeigte sich im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)" in den Domänen „körperliche Funktion" (HR: 0,52 (95%-KI: [0,33; 0,81]); p = 0,004) und „Rollenfunktion" (HR: 0,49 (95%-KI: [0,31; 0,77]); p = 0,002) bei hohem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil von Ripretinib im Vergleich zu Placebo. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotential sind die Unsicherheiten in der Nachbeobachtung des EORTC QLQ-C30 und die Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen.

Die nachgereichten Informationen zu Studienteilnehmenden mit dem Krankheitsstadium „unbekannt" bei der initialen Diagnose führen zu keiner veränderten Einschätzung der Nutzenbewertung.

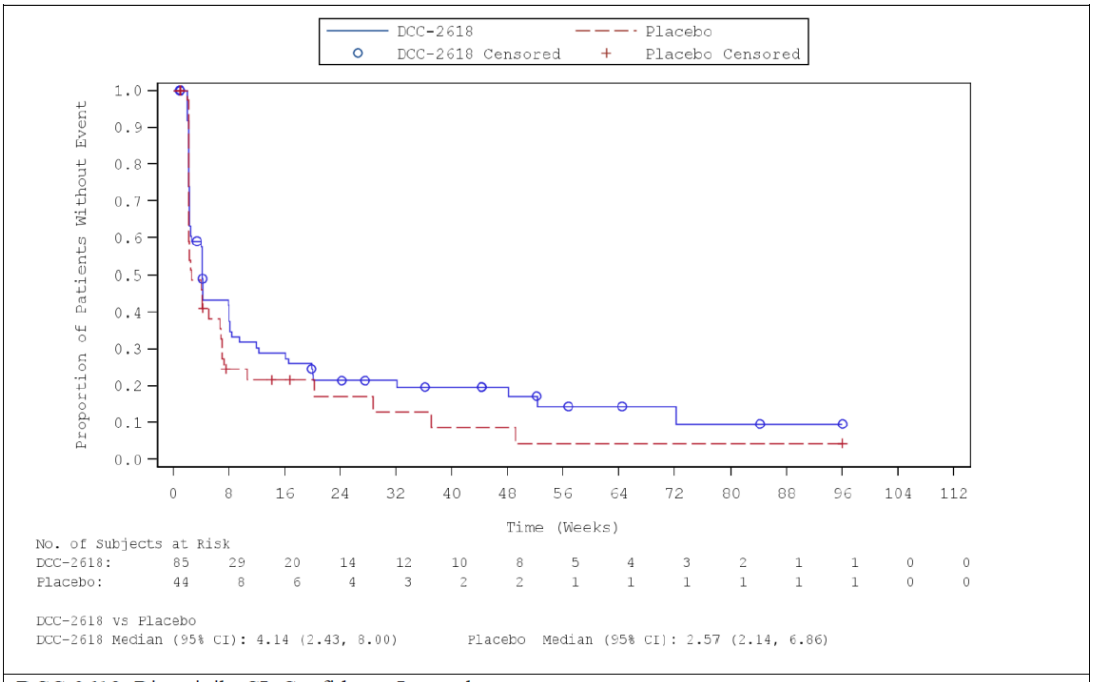
Gemeinsamer Bundesausschuss

Referenzen

1. **Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands).** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Ripretinib (Qinlock): Addendum zu Modul 4A [unveröffentlicht]. 22.04.2022.
2. **Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands).** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V; Ripretinib (Qinlock) [unveröffentlicht]. 22.04.2022.
3. **Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands).** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V; Ripretinib (Qinlock) - Nachreichung nach mündlicher Anhörung [unveröffentlicht]. 12.05.2022.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Ripretinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 01.04.2022. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5383/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ripretinib-D-782.pdf.

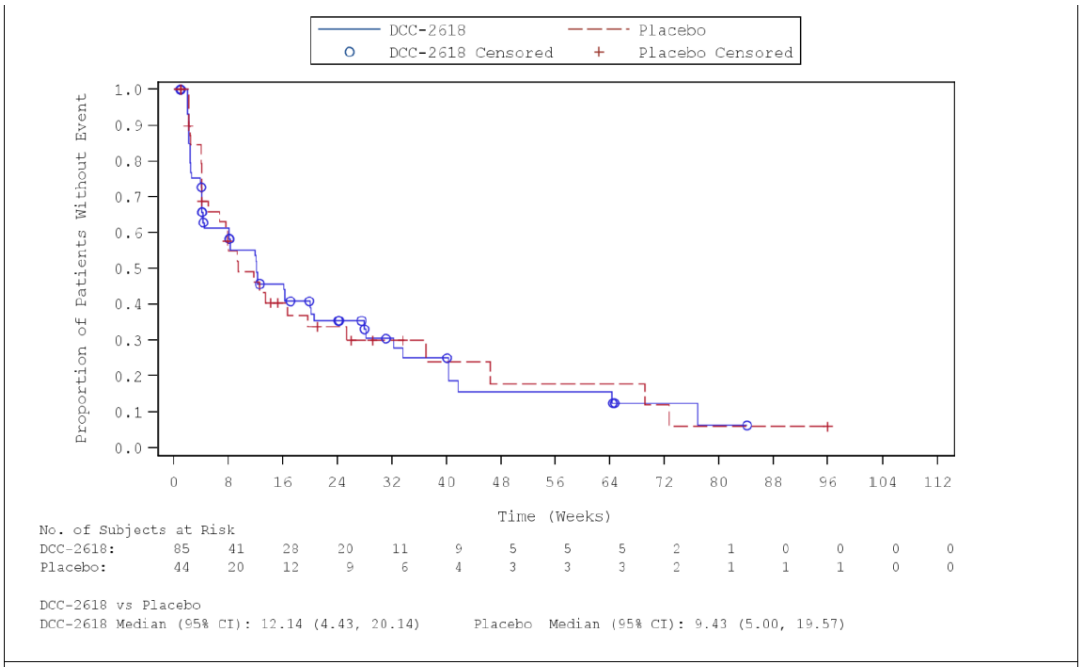
Anhang

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)



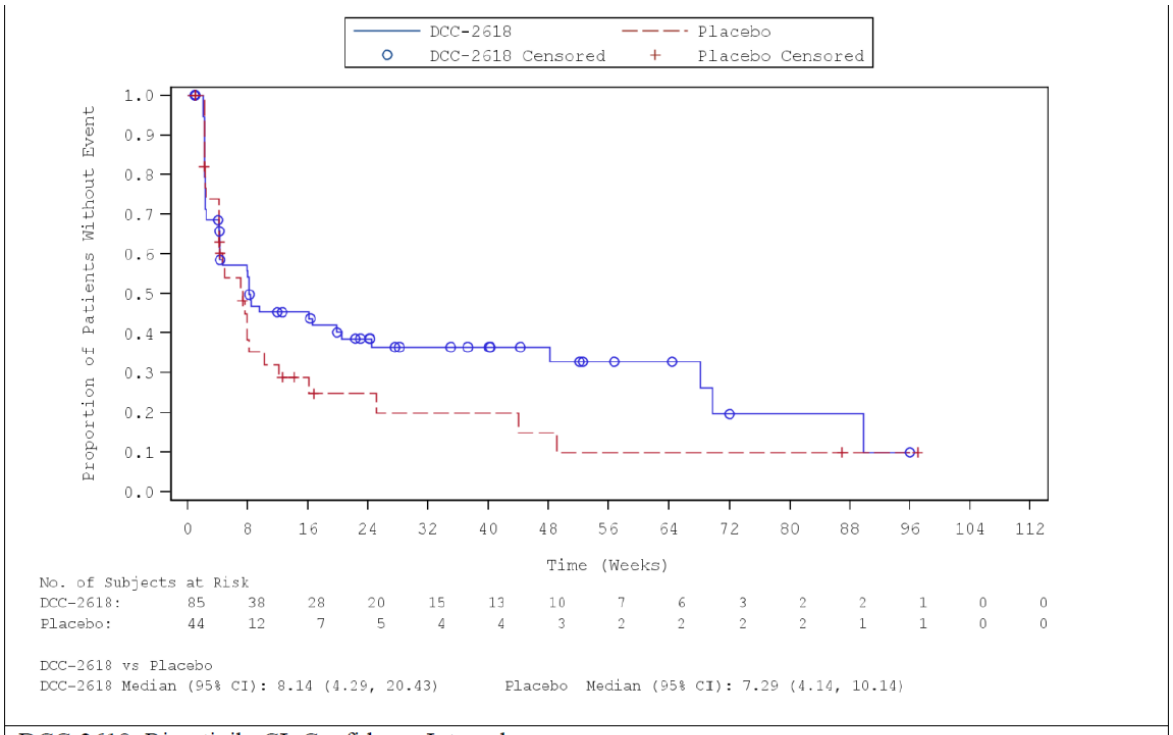
DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Fatigue) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



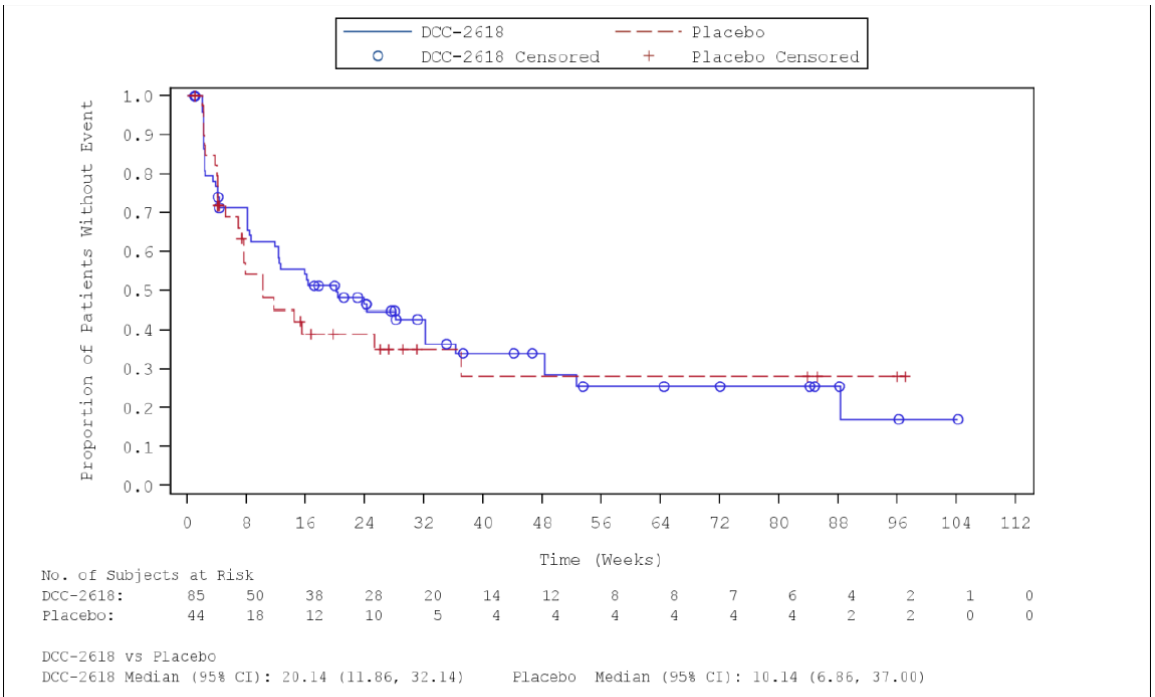
DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



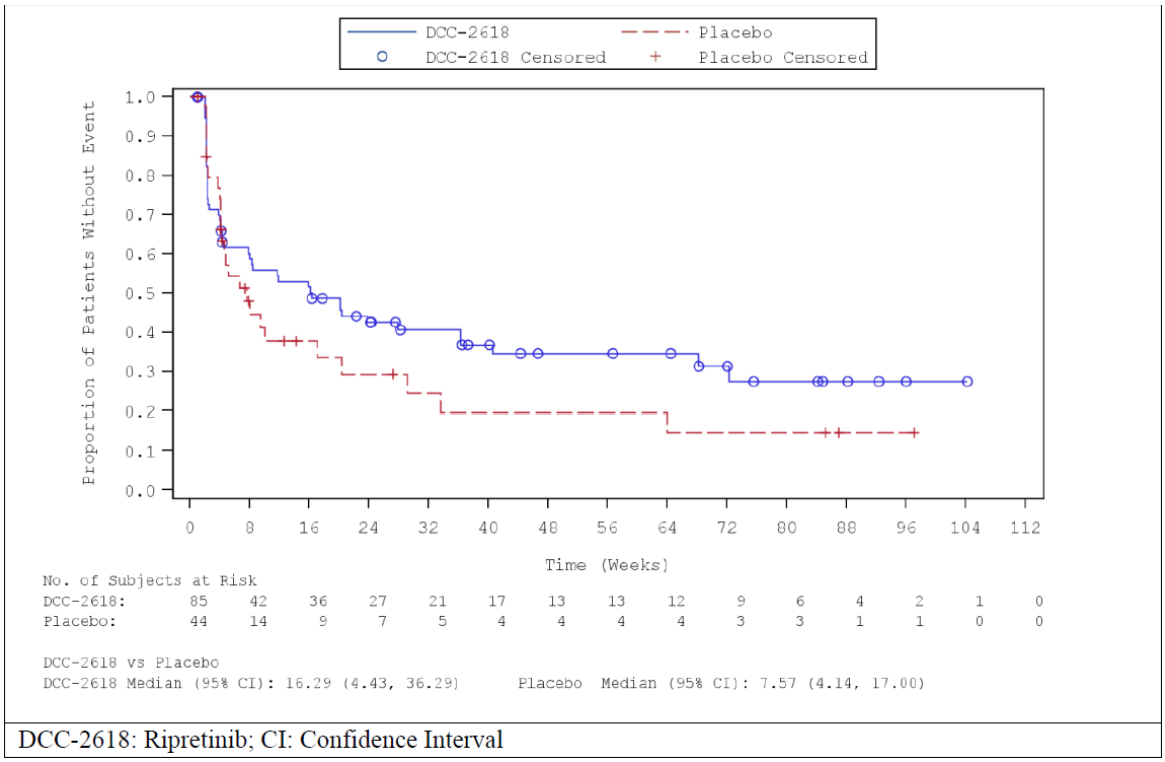
DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Schmerz) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



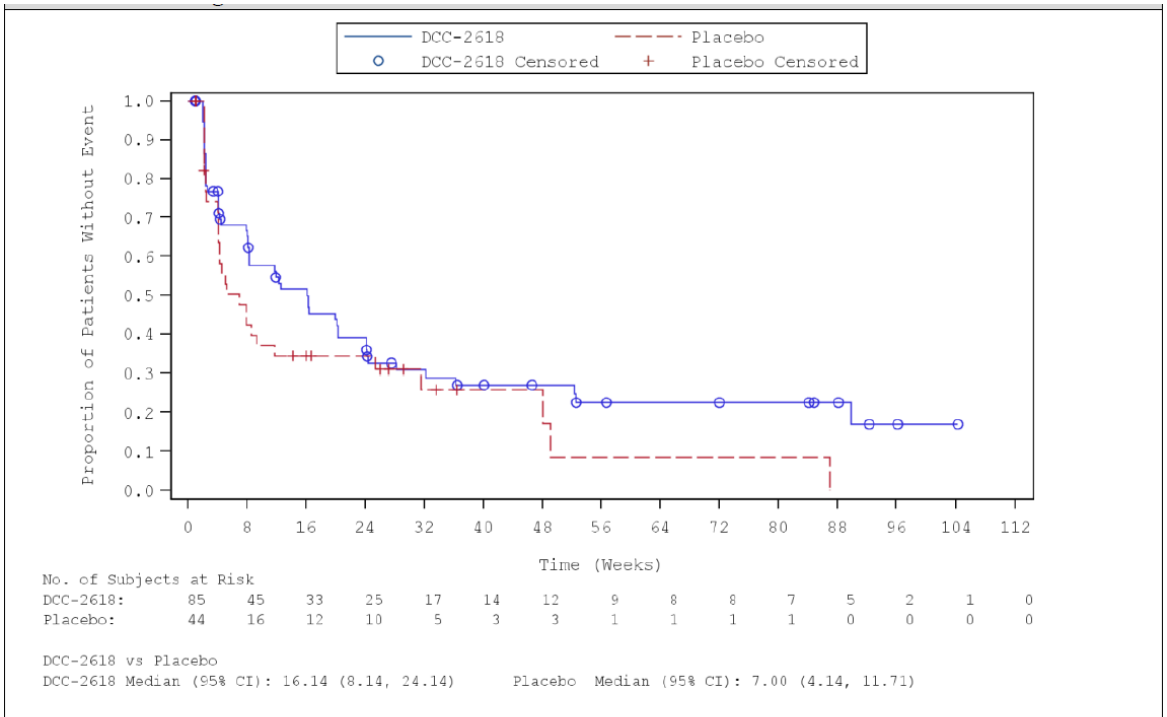
DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



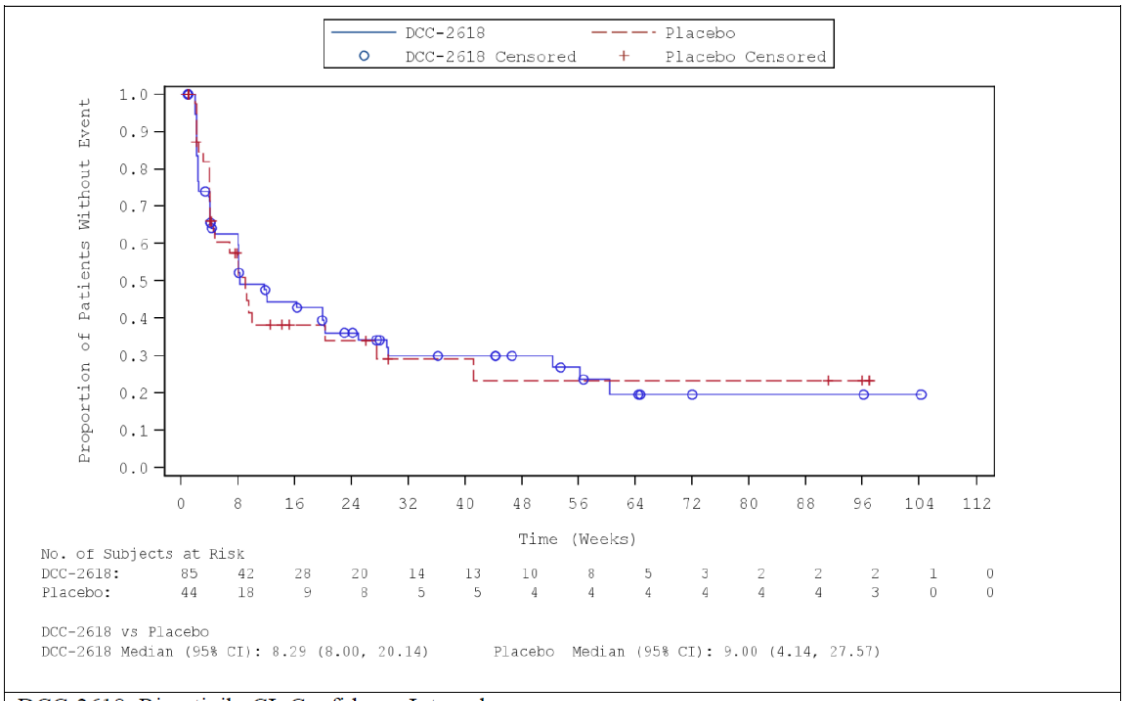
DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



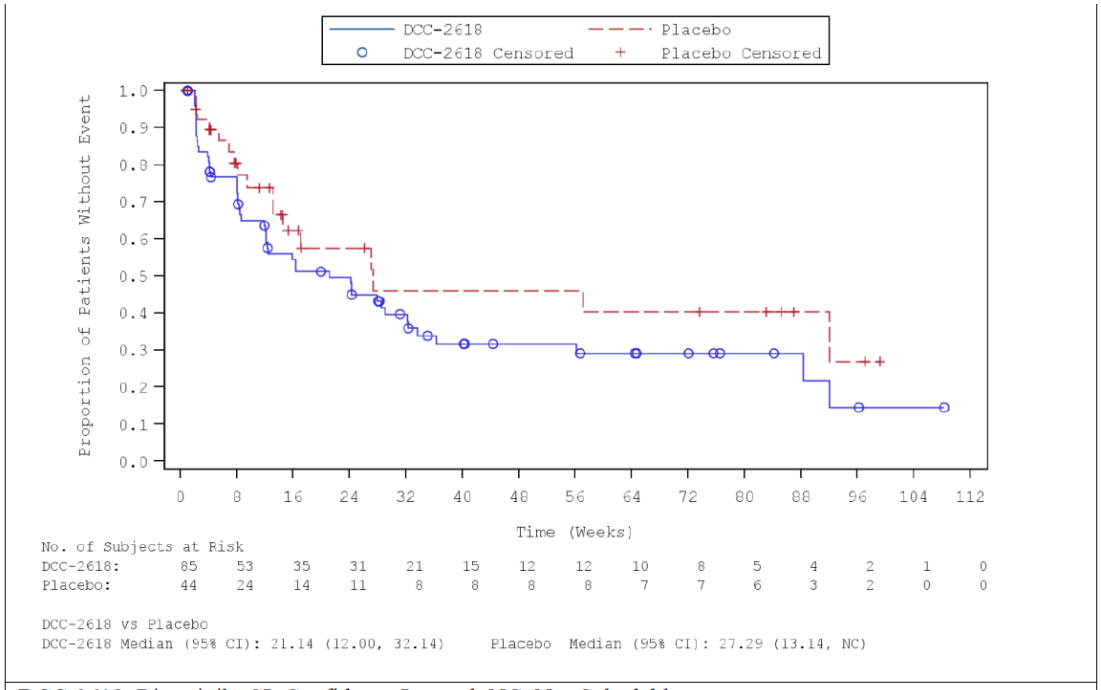
DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

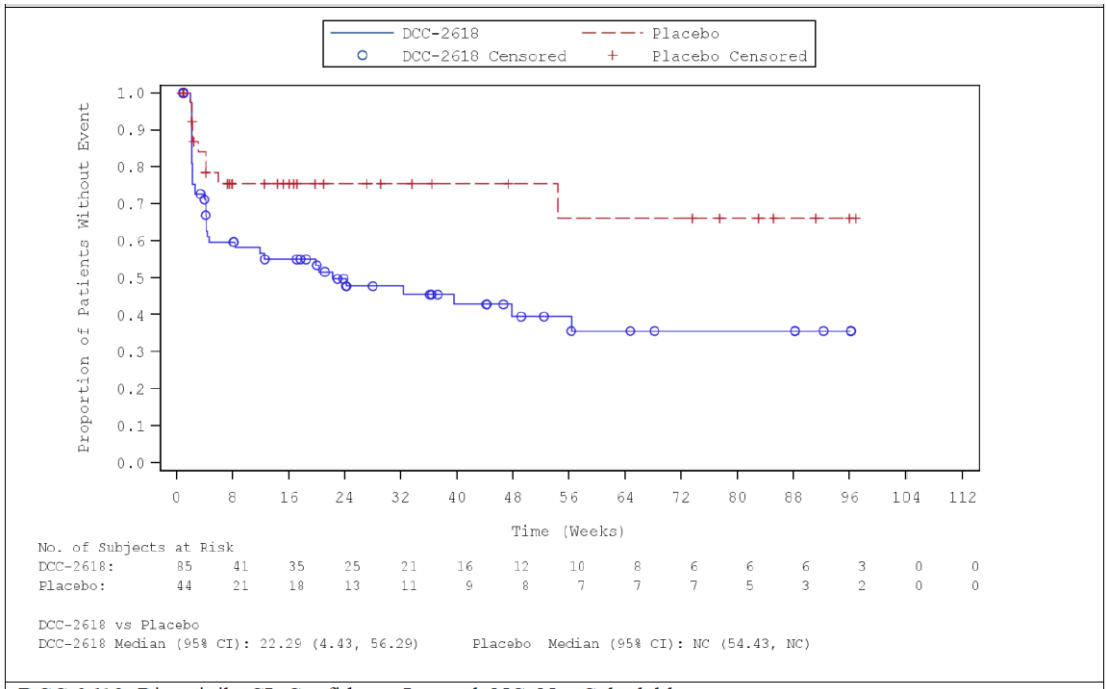
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Obstipation) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval; NC: Not Calculable

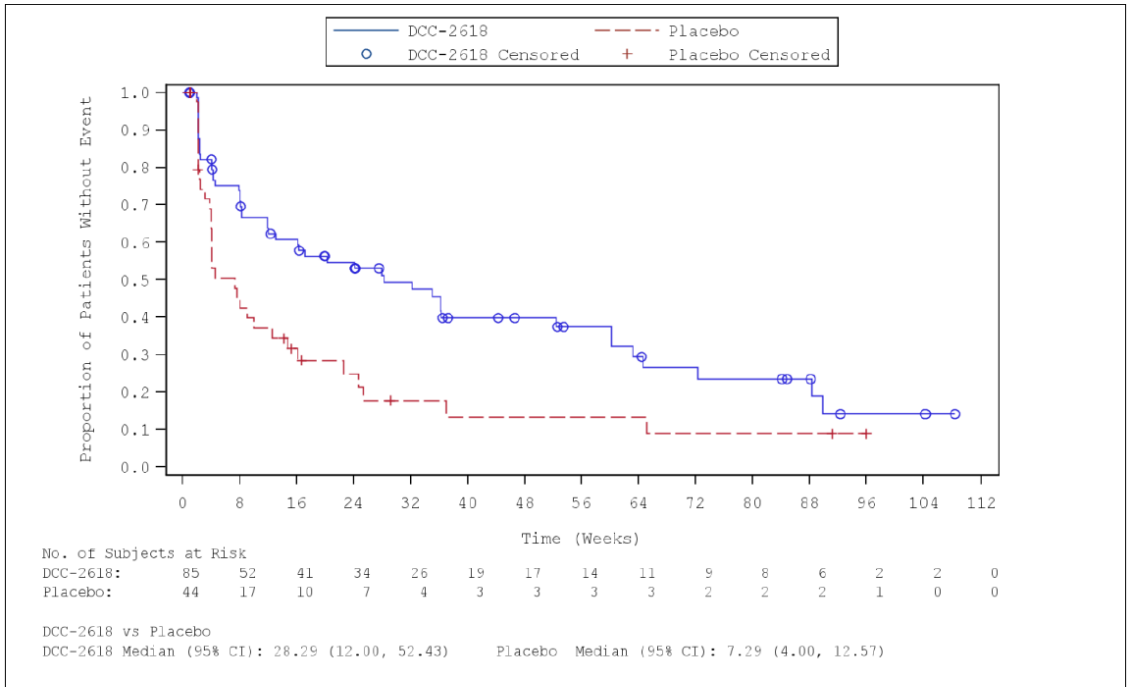
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)



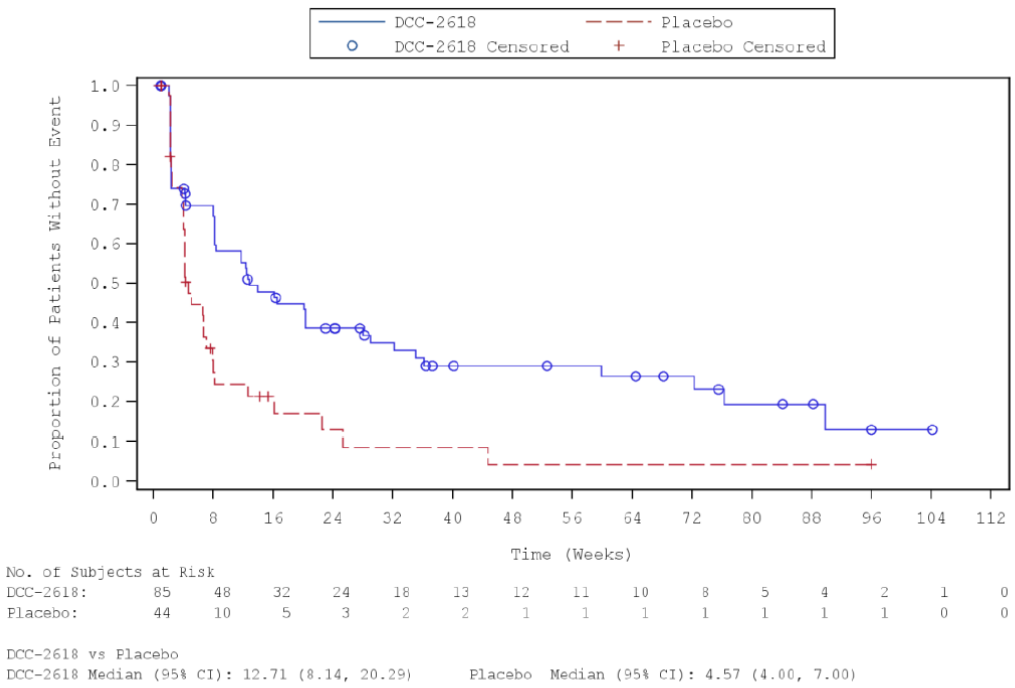
DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval; NC: Not Calculable

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



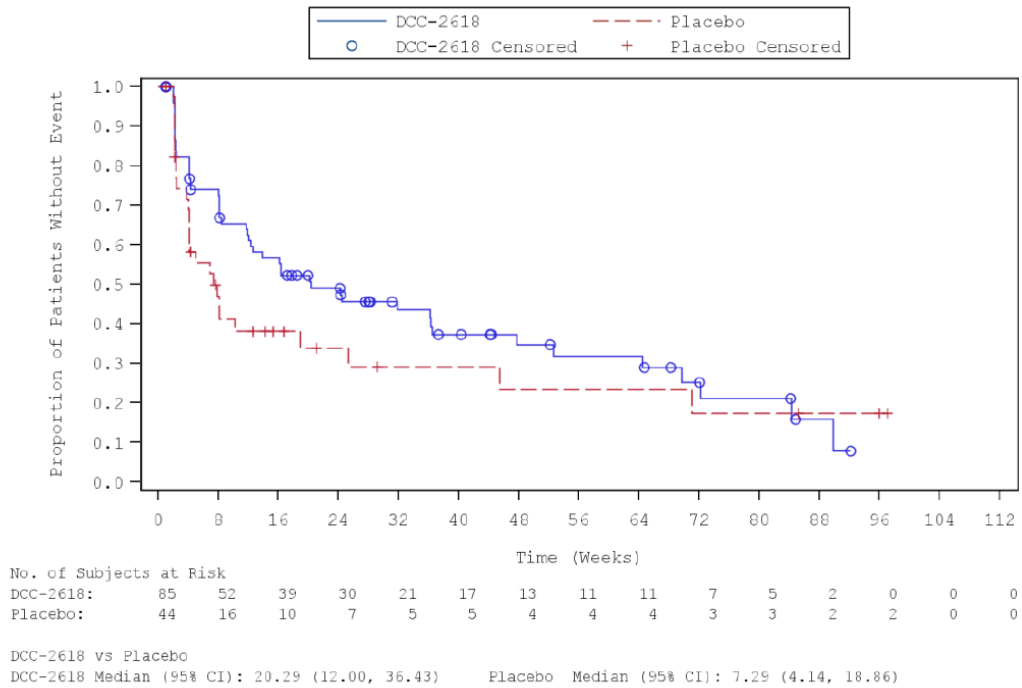
DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



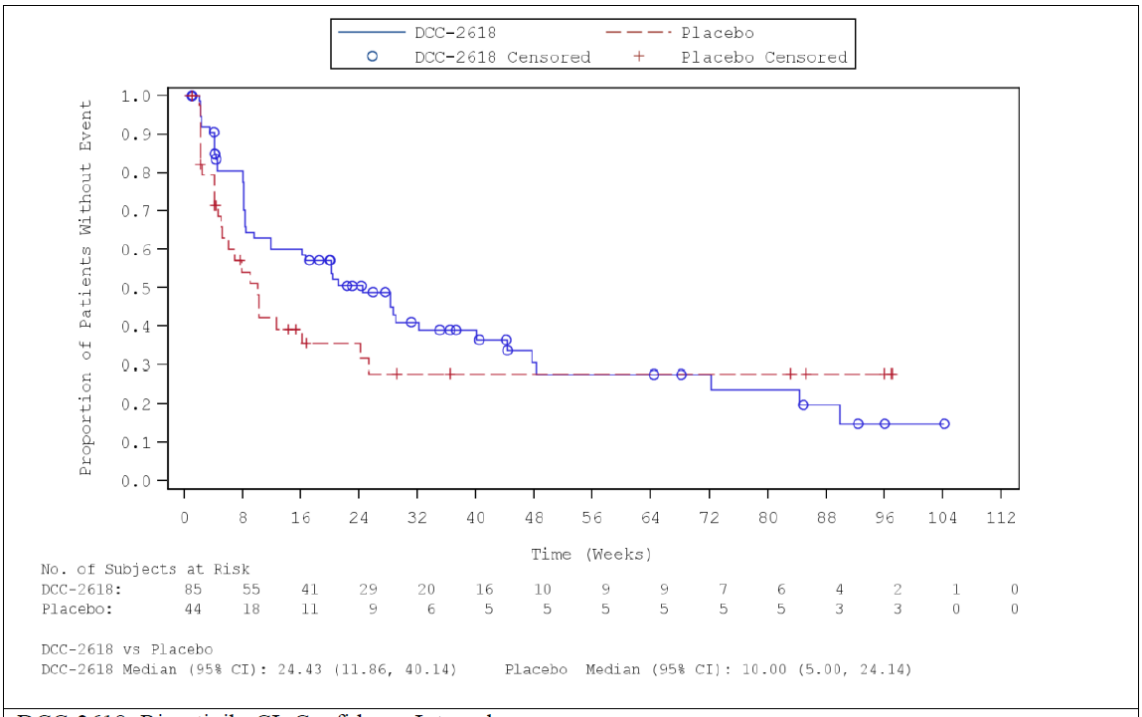
DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



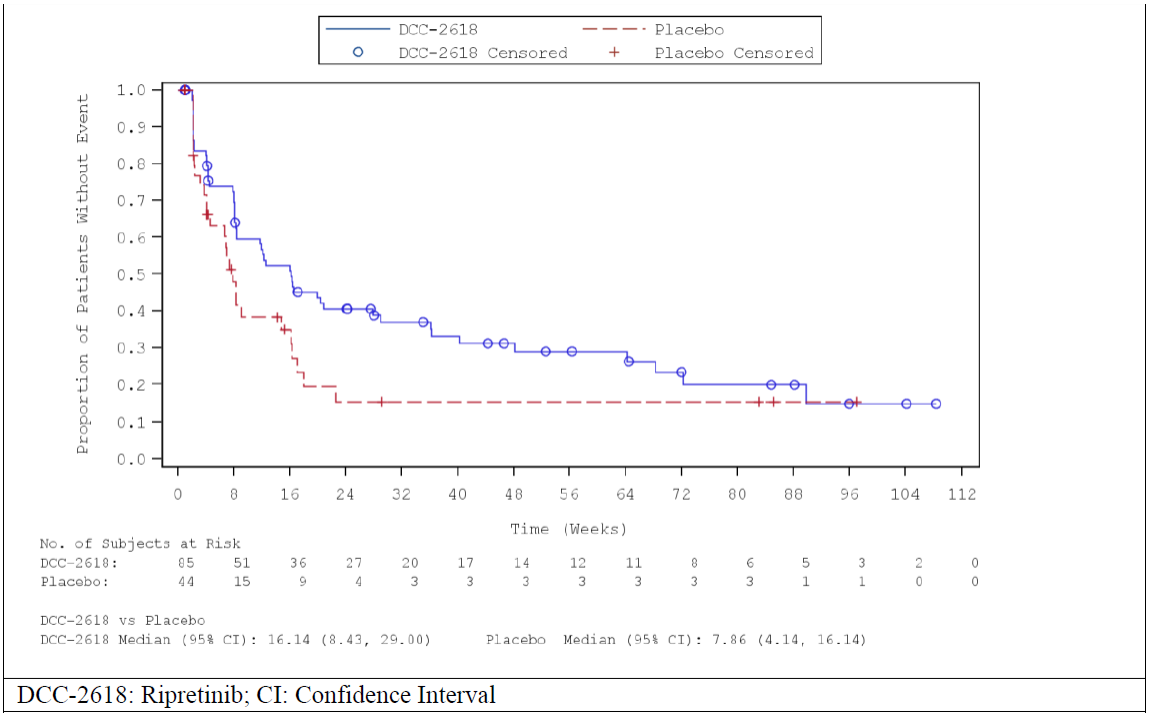
DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) in der Studie INVICTUS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, Datenschnitt 10.08.2020; ITT-Population