

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet sind.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<ul style="list-style-type: none">▪ Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednisonoder▪ Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednisonoder▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
a: Dargestellt ist 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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt der pU Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison aus.

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Bewertung geändert (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 27.11.2018). Die neu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet [3]:

- Eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes

Das vom pU vorgelegte Dossier enthält die Beschreibung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im Vergleich zu einer der Optionen der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bortezomib in Kombination mit

Melphalan und Prednison). Diese Unterlagen sind für die vorliegende Bewertung weiterhin relevant.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie ALCYONE. Dabei handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP-Schema) mit Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP-Schema).

In die Studie wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierten multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT infrage kommen, eingeschlossen. Da sich die Kriterien zur Bewertung der Eignung eines Patienten oder einer Patientin für eine ASZT im Studienverlauf geändert haben, ist es möglich, dass in die Studie auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die gemäß aktueller Kriterien für eine ASZT infrage gekommen wären. Neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation präsentiert der pU daher auch Ergebnisse einer post hoc-definierten Teilpopulation (ASZT-Nichteignung), die eine Annäherung an die Population darstellt, die nicht für eine ASZT infrage kommt. Die Teilpopulation umfasst dabei 77 % der gesamten Studienpopulation. Für beide Populationen ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht für eine ASZT infrage gekommen wären, unklar ist. Die Größe des Effekts ist in der Gesamtpopulation und der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich.

Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte in 6-Wochen-Zyklen. Die Komponenten des D-VMP-Schemas werden dabei gemäß der Fachinformation von Daratumumab verabreicht. Das im Komparatorarm eingesetzte VMP-Schema weicht jedoch hinsichtlich der Häufigkeit der Bortezomib-Gabe von dem in der Fachinformation von Bortezomib beschriebenen Schema ab. Der pU argumentiert, dass in mehreren Studien gezeigt wurde, dass das von der Zulassung abweichende Bortezomib-Dosierungsschema mit besserer Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit einhergeht. Die abweichende Dosierung würde zudem in internationalen Leitlinien empfohlen. Die Nutzenbewertung erfolgt im Rahmen der Zulassung. Das in der Studie ALCYONE eingesetzte Bortezomib-Dosierungsschema wird allerdings in der vorliegenden Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Anwendung angesehen. Die sich aus der abweichenden Bortezomib-Gabe ergebende Unsicherheit wird bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt.

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit ergänzender Betrachtung der Ergebnisse der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung). Allerdings führen die genannten Unsicherheiten (Anteil der Patientinnen und Patienten die eventuell für eine ASZT

geeignet wären sowie abweichende Bortezomib-Dosierung) dazu, dass maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen vergeben werden können.

Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie ALCYONE als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die Ergebnisse mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs (CTCAE-Grad \geq Grad 3) für alle Endpunkte jeweils als hoch verzerrt eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität: Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität: Symptomatik (EORTC QLQ C30 – Symptomskalen)

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Der Unterschied ist allerdings für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Fatigue kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30 – Funktionsskalen)

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE \geq Grad 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Abbruch (aller Wirkstoffkomponenten) wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Gefäßerkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Für den Endpunkt periphere Neuropathien (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Der Unterschied ist allerdings für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für den Endpunkt periphere Neuropathien (UEs) kein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich Anhaltspunkte sowohl für positive als auch für negative Effekte für Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison. Neben dem positiven Effekt für das Gesamtüberleben zeigen sich bei den Nebenwirkungen 1 positiver Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich und 3

negative Effekte, 2 mit dem Ausmaß beträchtlich und 1 mit dem Ausmaß gering. Die negativen Effekte relativieren die positiven Effekte, stellen diese – insbesondere in Bezug auf das Gesamtüberleben – jedoch nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab.

Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason 	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist 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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.