

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.02.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die 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 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 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
<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>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt der pU Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie MAIA. Die Studie ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason. Die Studie ist noch laufend. Eingeschlossen wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen. Gemäß Einschlusskriterien wurden solche Patientinnen und Patienten als nicht geeignet für eine ASZT angesehen, die jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder die mindestens 65 Jahre alt waren. Da die Einschätzung, ob eine ASZT infrage kommt, nicht patientenindividuell getroffen wurde, ist es möglich, dass in die Studie auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die eine ASZT tatsächlich infrage gekommen wäre.

Insgesamt wurden 737 Patientinnen und Patienten randomisiert den Studienarmen zugeteilt, 368 in den Interventionsarm Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, und 369 in den Kontrollarm Lenalidomid + Dexamethason.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen in 4-Wochen-Zyklen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende. Die Anwendung der Wirkstoffe entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen. Bei Abbruch irgendeiner Komponente des Behandlungsschemas konnte eine Weiterbehandlung mit den jeweils übrigen Komponenten erfolgen.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Aufgrund der Unsicherheit des unklaren Anteils der Patientinnen und Patienten der Studie MAIA, für die eine ASZT geeignet ist, können maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, vergeben werden.

Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie MAIA als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die Ergebnisse mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Event [CTCAE]-Grad \geq Grad 3) für alle Endpunkte jeweils als hoch verzerrt eingestuft. Für die

Endpunkte Abbruch wegen UEs und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse

Mortalität: Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität: Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS zeigt sich für den zur Verfügung stehenden Datenschnitt vom 24.09.2018 auf Basis der Mittelwertvergleiche ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD in Form von Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität: Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 [EORTC QLQ C30] – Symptomskalen)

Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für die Skala Schmerzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Für die Skala Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, 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 + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30 – Funktionsskalen)

Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive 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 + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende UEs (SUEs) 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.

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine verwertbaren Daten vor.

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], CTCAE-Grad ≥ 3) und Anämie (bevorzugter Begriff [PT], CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese 2 spezifischen UEs ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Es ist allerdings fraglich, ob der Effekt für den Endpunkt Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher das Krankheitsbild der Grunderkrankung abbildet.

Für die Endpunkte Schüttelfrost (PT, UEs); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied

zum Nachteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese 4 spezifischen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

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 zeigen sich für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen (4 spezifische UEs mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß sowie die Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit beträchtlichem Ausmaß). Die positiven Effekte betreffen 2 spezifische UEs von beträchtlichem Ausmaß, das Symptom Schmerzen und 2 von 6 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils vom Ausmaß gering. In der Gesamtabwägung werden die positiven und negativen Effekte als ausgewogen angesehen.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason für erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	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. 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.