

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 Carfilzomib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason (im Folgenden Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none">▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason 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
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	

Der pU wählt aus den benannten Optionen Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (im Folgenden Carfilzomib + Dexamethason) als Vergleichstherapie aus und folgt damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CANDOR herangezogen.

Studiendesign

Bei der Studie CANDOR handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason mit Carfilzomib + Dexamethason. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nach der letzten Behandlung rezidivierten oder progressiven multiplen Myelom eingeschlossen, die bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten hatten. Alle Patientinnen und Patienten mussten einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen.

Die in die Studie CANDOR eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason (N = 312) oder einer Behandlung mit Carfilzomib + Dexamethason (N = 154) randomisiert zugeteilt.

Behandelt wurde bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder für maximal 4 Jahre. Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitestgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie CANDOR war das progressionsfreie Überleben (PFS). Als patientenrelevante sekundäre und ergänzende Endpunkte wurden Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Es liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor (1. Datenschnitt: 14.07.2019; 2. Datenschnitt: 15.06.2020). Der 2. Datenschnitt bildet den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CANDOR als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft, für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

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

Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ Multiple Myeloma 20 [MY20])

Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-MY20 zur Symptomatik (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-C30 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) statistisch signifikante Unterschiede zwischen

den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-MY20

Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-MY20 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Körperbild, Zukunftsperspektiven) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diarrhö (UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Thrombozytopenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Thrombozytopenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + 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 Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich 1 positiver und 2 negative Effekte von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt.

Insgesamt liegen ausschließlich Effekte in einzelnen spezifischen UEs vor. Im Wesentlichen stehen sich hierbei in der Endpunktkategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege und ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – ebenfalls mit dem Ausmaß gering – für den Endpunkt Thrombozytopenie gegenüber. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs sowie infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Analysen bzw. Daten vor. Zusammenfassend ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen von Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason gegenüber Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt.

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

Tabelle 3: Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason 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
<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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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