

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 Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason [VCd]) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + VCd

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Vom Anwendungsgebiet sind grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine sofortige Stammzelltransplantation infrage kommt.</p> <p>c. Für die Behandlung der Leichtketten-Amyloidose sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib ± Dexamethason, Bortezomib + Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, Lenalidomid + Dexamethason, Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason. Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>	

Der pU folgt zunächst der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, gibt jedoch nachfolgend an, Daten für den Vergleich gegenüber VCd zu zeigen. Da der pU bei seiner Informationsbeschaffung alle vom G-BA in den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Therapieoptionen einer patientenindividuellen Therapie berücksichtigt und die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevanten Studien gegenüber einer der anderen vom G-BA genannten Therapieoptionen ergab, bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz für die Identifikation relevanter Studien. Für die Nutzenbewertung wird anhand des vorliegenden Studienpools gegenüber VCd geprüft,

inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation (der Patientengruppe, für die VCd patientenindividuell am besten geeignet ist) ableiten lassen.

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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ANDROMEDA herangezogen. Die Studie ANDROMEDA ist eine offene RCT zum Vergleich von Daratumumab + VCd versus VCd. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose eingeschlossen. Neben einer histopathologischen Diagnose musste eine messbare Erkrankung vorliegen, definiert durch Überschreitung festgelegter Schwellenwerte des Serum-M-Proteins und/ oder der freien Leichtketten im Serum. Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens 1 von der AL-Amyloidose betroffenes Organ und einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG PS) ≤ 2 haben. Patientinnen und Patienten mit auffälligen kardiovaskulären Zuständen wie z. B. einer Herzinsuffizienz im New-York-Heart-Association(NYHA)-Stadium IIIb oder IV sowie einer geplanten autologen Stammzelltransplantation (ASZT) innerhalb der ersten 6 Zyklen der Behandlung waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

388 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Daratumumab + VCd (N = 195) oder mit VCd (N = 193) zugeteilt.

Die Studienmedikation wurde in beiden Behandlungsarmen in 28-Tage-Zyklen verabreicht. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in den ersten 6 Zyklen Daratumumab + VCd und ab Zyklus 7 bis maximal 24 Zyklen Daratumumab als Monotherapie. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten maximal 6 Zyklen VCd. Die Behandlung mit Daratumumab + VCd erfolgte subkutan entsprechend der Fachinformation. Die Behandlung mit VCd im Vergleichsarm der Studie ANDROMEDA erfolgte entsprechend der Dosierung von VCd im Interventionsarm. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Folgetherapie, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war das komplette hämatologische Ansprechen (CHR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellte Datenschnitt vom 14.02.2020 war präspezifiziert und sollte zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem alle Patientinnen und Patienten mindestens 6 Zyklen der Behandlung erhalten haben. Tatsächlich handelt es sich um den Zeitpunkt ca. 6 Monate nach Einschluss der letzten Patientin/ des letzten Patienten.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden und benennt in den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie geeignete Komparatoren. In der Studie ANDROMEDA wurde im Vergleichsarm ausschließlich VCd eingesetzt. Eine Multikomparatorstudie zum Vergleich mehrerer Behandlungsoptionen liegt nicht vor.

Dadurch, dass in der Studie ANDROMEDA Patientinnen und Patienten mit sensorischer peripherer Neuropathie vom Grad 2 oder schmerzhafter peripherer Neuropathie vom Grad 1 von der Teilnahme ausgeschlossen waren und gemäß Fachinformation von Bortezomib Patientinnen und Patienten mit vorbestehender, schwerer Neuropathie nur nach vorheriger sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Bortezomib behandelt werden sollten, kommt für die Studienpopulation Bortezomib generell als Therapieoption infrage. Für Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikation für Bortezomib stellen Bortezomib-haltige Kombinationen gemäß aktueller Leitlinien zudem die Standardtherapie dar, wobei VCd die derzeitig präferierte Kombination bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose ist. Kombinationen mit lediglich 2 Wirkstoffen wie beispielsweise Bortezomib oder Melphalan + Dexamethason werden dagegen eher bei älteren, fragilen Patientinnen und Patienten bzw. Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Komplikationen und therapiebedingte Mortalität empfohlen. In der Studie ANDROMEDA ist insgesamt von Patientinnen und Patienten mit überwiegend gutem Allgemeinzustand auszugehen. Somit ist davon auszugehen, dass die 3er-Kombination VCd für den Großteil der Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die geeignete Therapie darstellt. Der Stellenwert einer Melphalan- und Lenalidomid-basierten Therapie wird in der Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als gering angesehen.

Insgesamt wird die Therapiekombination VCd für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als ausreichende Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden angesehen. Anhand der Studie ANDROMEDA sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für die Patientengruppe, für die VCd patientenindividuell die am besten geeignete Therapie darstellt, möglich. Aufgrund der Unsicherheit des, wenn auch geringen Anteils von Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA, für die eine andere Therapie als VCd die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, ist die Aussagesicherheit für alle Endpunkte jedoch reduziert.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie ANDROMEDA als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben jeweils als hoch

bewertet. Aufgrund der reduzierten Aussagesicherheit wegen der Unsicherheit bei der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in der Studie ANDROMEDA (VCd), können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Ergebnisse

Es werden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Schwere Organschädigung

Für den Endpunkt schwere Organschädigung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

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

Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, globaler Gesundheitsstaus

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und globaler Gesundheitsstaus liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Für den physischen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) wird die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 10,80$ Punkte (MCS) bzw. $\geq 10,05$ (PCS) herangezogen.

Für den PCS und MCS zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das Hazard Ratio nur einen Vergleich über etwa die ersten 7 Monate nach Randomisierung abbildet.

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Periphere Neuropathien (High Level Term [HLT], UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathien (HLT, UEs) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

Hypokaliämie (bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Daratumumab + VCd im Vergleich zu VCd.

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 in Kombination mit VCd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Auf Basis der Studie ANDROMEDA können nur Aussagen zu denjenigen Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd patientenindividuell am besten geeignet ist. Für Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine andere Therapie als VCd patientenindividuell am besten geeignet ist, liegen keine Daten vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für diese beiden Patientengruppen.

Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd patientenindividuell am besten geeignet ist

In der Gesamtschau stehen mehrere positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen einem negativen Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Die positiven Effekte sind von geringem Ausmaß. Der negative Effekt mit beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen stellt die positiven Effekte nicht infrage. Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie VCd patientenindividuell am besten geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen

geringen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden.

Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine andere Therapie als VCd patientenindividuell am besten geeignet ist

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose, für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine andere Therapie als VCd patientenindividuell am besten geeignet ist, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

Tabelle 3: Daratumumab + VCd – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden ^c	Patientinnen und Patienten, für die Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason patientenindividuell am besten geeignet ist: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Vom Anwendungsgebiet sind grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine sofortige Stammzelltransplantation infrage kommt.</p> <p>c. Für die Behandlung der Leichtketten-Amyloidose sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason, Bortezomib ± Dexamethason, Bortezomib + Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason, Lenalidomid + Dexamethason, Melphalan + Dexamethason, Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason. Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation umfasst. Diese kann sofort oder nach erfolgter Induktionstherapie angezeigt sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VCd: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason</p>		

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