

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 Pomalidomid und Dexamethason (Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason) 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 Pomalidomid und Dexamethason (Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, oder die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) 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
<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>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen Therapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien

Für beide Fragestellungen weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab, indem er jeweils die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer Beratung aus dem Jahr 2020 benennt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle Fragestellungen gegenüber der am 06.07.2021 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Für Fragestellung 1 trifft der pU keine Auswahl. Für Fragestellung 2 wählt der pU Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason aus. Diese Option ist durch das zugelassene Anwendungsgebiet von Pomalidomid + Dexamethason auf Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie beschränkt.

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.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen Therapie

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie APOLLO herangezogen. Die Studie APOLLO ist eine noch laufende, offene RCT, in der Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen wird. Untersucht werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben. Dabei mussten sie unter oder nach der letzten vorangegangenen Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Als progredient unter der letzten Therapie wurden die Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression unter oder bis 60 Tage nach der letzten Therapie eingestuft. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten in mindestens einer vorherigen Therapielinie mindestens ein minimales Ansprechen gezeigt haben.

Es wird aufgrund des Therapiealgorithmus in den Leitlinien davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten ohne vorherige Stammzelltransplantation beim Studieneinschluss nicht indiziert war [3].

304 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ($n = 151$) oder mit Pomalidomid + Dexamethason ($n = 153$) zugeteilt.

Die Anwendung von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason und von Pomalidomid + Dexamethason entsprach grundsätzlich den Vorgaben der Fachinformationen für Daratumumab und Pomalidomid.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Für die Studie APOLLO liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. Datenschnitt 1 (21.07.2020) ist eine präspezifizierte primäre Analyse, die nach Eintritt von insgesamt 188 PFS-Ereignissen geplant und bei Eintritt von 190 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde, mit Analysen zu allen Endpunkten. Datenschnitt 2 (15.11.2020) ist ein von der Food and Drug Administration (FDA) angeforderter 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt mit Analysen ausschließlich zu Nebenwirkungsendpunkten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Mortalität, der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse des Datenschnitts 1 und für die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des Datenschnitts 2 herangezogen.

Relevante Teilpopulation

Der pU zieht für Fragestellung 2 die Teilpopulation mit ≥ 2 vorherigen Therapien heran (in beiden Studienarmen jeweils 135 Patientinnen und Patienten). Diese Teilpopulation schließt Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression sowohl unter als auch nach der letzten Therapie ein und umfasst damit auch Patientinnen und Patienten, die nicht unter das Anwendungsgebiet von Pomalidomid + Dexamethason fallen (d. h. Patientinnen und Patienten, die nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben). Der pU macht keine Angaben dazu, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie in der von ihm operationalisierten Teilpopulation ist. Allerdings lässt sich basierend auf den Angaben zum Anteil der refraktären Patientinnen und Patienten abschätzen, dass dieser bei mindestens 78 % liegt. Dies wird in der vorliegenden Situation als hinreichende Annäherung an 80 % betrachtet. Allerdings wäre es dem pU grundsätzlich möglich gewesen, die relevante Teilpopulation unter Berücksichtigung der Einschränkungen für die Vergleichstherapie (Pomalidomid + Dexamethason) zu operationalisieren. Die sich hieraus ergebende Unsicherheit führt bei der Aussagesicherheit dazu, dass maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, vergeben werden können.

Zudem lassen sich aus den vorliegenden Daten der Studie APOLLO ausschließlich Aussagen für Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapie und einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie treffen. Für Patientinnen und Patienten mit einer Progression nach der letzten Therapie liegen keine relevanten Daten vor.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie APOLLO als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben als hoch eingestuft. Zusätzlich können insgesamt für alle Endpunkte aufgrund der Unsicherheit bezüglich der operationalisierten Teilpopulation auf Basis der Studie APOLLO maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

Für alle Endpunkte der Symptomatik des EORTC QLQ-C30 (Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö) sowie des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Therapie) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) in den einzelnen Funktionsskalen betrachtet.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

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

Zukunftsperspektive

Für den Endpunkt Zukunftsperspektive zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre) bei Studieneinschluss vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren bei Studieneinschluss ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Für Patientinnen und Patienten \geq 65 Jahren bei Studieneinschluss zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Körperbild

Für den Endpunkt Körperbild liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (männlich vs. weiblich) vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Für Frauen zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

Nebenwirkungen

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

Spezifische UEs

Leukopenie (PT, schwere UEs) und Pneumonie (PT, schwere UEs)

Für die spezifischen UEs Leukopenie (PT, schwere UEs) und Pneumonie (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Therapie

Zu Fragestellung 1 legt der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapien

Zu Fragestellung 2 zeigen sich in der Gesamtschau auf Basis der relevanten Teilpopulation sowohl ein positiver sowie mehrere negative Effekte für Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, teilweise ausschließlich für Subgruppen. Für die Endpunkte der Nebenwirkungen zeigen sich negative Effekte von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich bei den spezifischen schweren UEs Leukopenie und Pneumonie. Zusammenfassend gibt es damit für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten dieser Fragestellung, deren Krankheitsprogression nach der letzten Therapie erfolgte, liegen keine relevanten Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen damit ebenfalls nicht belegt.

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

Tabelle 3: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason –
 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits 1 vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits ≥ 2 vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression <u>unter</u> der letzten Therapie) 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.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>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.