IQWiG-Berichte – Nr. 1221

Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 1 Vortherapie) –

Addendum zum Auftrag A21-60

Addendum

Auftrag: A21-123
Version: 1.0
Stand: 15.10.2021

Impressum

Herausgeber
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema
Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 1 Vortherapie) – Addendum zum Auftrag A21-60

Auftraggeber
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags
30.09.2021

Interne Auftragsnummer
A21-123

Anschrift des Herausgebers
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Helmut Hörn
- Matthias Maiworm
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Isatuximab, Carfilzomib, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03275285

Keywords

Isatuximab, Carfilzomib, Dexamethason, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03275285

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **iv**
Abbildungsverzeichnis ..... **v**
Abkürzungsverzeichnis ..... **vi**
1 Hintergrund **1**
2 Bewertung **2**
2.1 Nachgereichte Auswertungen **2**
2.2 Verzerrungspotenzial **3**
2.3 Ergebnisse **4**
2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren **9**
2.4.1 Nachgereichte Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 11
2.5 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen) **11**
2.6 Zusammenfassung **15**
3 Literatur **17**
Anhang A Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS **18**
Anhang B Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte **19**
B.1 Morbidität **19**
B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität **24**
B.3 Nebenwirkungen **28**
B.4 Subgruppen **28**

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Ergebnisse – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason 5

Tabelle 2: Ergebnisse (Abbruch wegen UEs) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason 7

Tabelle 3: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason 10

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen): Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason 12

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason 14

Tabelle 6: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 16

Tabelle 7: Ergebnisse – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Gesundheitszustand – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason 18

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 19
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 19
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerzen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 20
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 20
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 21
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitverlust, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 21
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Obstipation, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 22
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 22
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 23
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Nebenwirkungen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 23
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Studie IKEMA) 24
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 24
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 25
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 25
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 26
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 26
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 27
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 27
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA) 28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire multiple Myeloma 20
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PRO	patientenberichteter Endpunkt
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-ISS	Revised International Staging System
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 30.09.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-60 (Isatuximab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (im Folgenden Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde die Studie IKEMA eingeschlossen [1]. In dieser offenen, randomisiert kontrollierten Studie (RCT) wird Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason mit Carfilzomib + Dexamethason verglichen. Im Stellungnahmeverfahren [2-4] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) Daten und Analysen nachgeliefert, welche Kritikpunkte der Nutzenbewertung adressieren.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU vorgelegten zusätzlichen Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [5] beauftragt:

- Auswertungen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D VAS)
- Auswertungen für die „Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente“
- Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Responderanalyse 15 Punkte)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Nachgereichte Auswertungen

Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D VAS)

In seinem Dossier [5] hat der pU für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und dem EORTC QLQ – multiple Myeloma 20 (MY20), sowie zum Gesundheitszustand, erhoben mit European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS) u. a. Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vorgelegt, zu deren Operationalisierung im Dossier jedoch keine ausreichenden Angaben vorlagen [1]. In der Dossierbewertung A21-60 wurde deshalb für die EORTC-Skalen und die VAS die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen (mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten [EORTC] bzw. ≥ 15 Punkten [EQ-5D VAS] ≥ 15 Punkten; entspricht 15 % der Skalenspannweite).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [2] liefert der pU eine genauere Beschreibung der Operationalisierung für diese Auswertung sowie weitere Analysen, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2,3].

Demnach umfasst in der Studie IKEMA die Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung Patientinnen und Patienten, bei denen eine Veränderung um mindestens die Responseschwelle (10 Punkte bei EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 bzw. 15 Punkte bei EQ-5D VAS) stattfand, ohne diese bei nachfolgenden Messzeitpunkten wieder zu unterschreiten. Dies schloss auch den Fall ein, dass nach der Veränderung um mindestens die Responseschwelle keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden, also die Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle erst zur letzten Visite bzw. zum letztverfügbaren Messzeitpunkt beobachtet wurde [2]. Der pU hat außerdem Sensitivitätsanalysen nachgereicht, in denen Patientinnen und Patienten, die sich erstmalig um ≥ 15 Punkte verschlechtern und nachfolgend keine Erhebung mehr haben, als Non-Responder gewertet wurden [3].

Aus den mit der Stellungnahme eingereichten Auswertungen des pU geht zudem hervor, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verschlechterung ohne weitere Erhebungen je nach Skala variiert und bis zu 50 % der Ereignisse beträgt [2]. Jedoch zeigen die nachgereichten Sensitivitätsanalysen [3], in denen diese Patientinnen und Patienten als Non-Responder gewertet wurden, dass trotz des zum Teil hohen Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verschlechterung zur letzten Visite bzw. zum letztverfügbaren Messzeitpunkt insgesamt die Ergebnisse konsistent mit den Ergebnissen der dauerhaften Verschlechterung in Modul 4 B sind.

Dementsprechend werden die Auswertungen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus dem Dossier für die Nutzenbewertung herangezogen und ersetzen die zuvor herangezogenen Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung. Beide Operationalisierungen sind patientenrelevant, jedoch wird die Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung herangezogen, da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird. In der vorliegenden Datensituation lässt sich trotz der im Kontrollarm stärker sinkenden Rücklaufquote (siehe Abschnitt Verzerrungspotenzial) hinreichend sicher eine dauerhafte Verschlechterung abbilden. Im Vergleich mit den Ergebnissen zur 1. Verschlechterung (siehe Dossierbewertung A21-60) ist zudem nicht davon auszugehen, dass die Analysen der dauerhaften Verschlechterung temporäre Verschlechterungen, die sich im Verlauf der Behandlung wieder zurückbilden oder behandelt werden können, in relevantem Umfang verdecken.

Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wurden in der Nutzenbewertung A21-60 aufgrund der Operationalisierung Zeit bis zum Abbruch aller Komponenten als nicht verwertbar eingeschätzt [1]. Es wird stattdessen die Operationalisierung Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente als adäquat betrachtet, da Patientinnen und Patienten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe mit den verbleibenden Wirkstoffen weiter behandelt werden konnten. Bei dem vorliegenden Studiendesign mit 3 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 2 Wirkstoffkomponenten im Kontrollarm ist somit der Abbruch aller Komponenten nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch einer Therapiekomponente führt, relevant ist.

Im Stellungnahmeverfahren [2] reicht der pU Auswertungen für Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Komponente nach. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.2 Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20), gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20) sowie zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird als hoch eingestuft. Gründe dafür sind die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie ein sinkender Rücklauf von Fragebogen, der sich zudem zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet. Es ergeben sich unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingestuft.

2.3 Ergebnisse

Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die nachgereichten Auswertungen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie zum Abbruch mindestens einer Komponente zum Endpunkt Abbruch wegen UEs. Die dauerhafte Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden ergänzend dargestellt (siehe Anhang A). Die Daten aus dem Dossier und der Stellungnahme des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die zu den Auswertungen gehörenden Kaplan-Meier-Kurven sind, sofern vom pU vorgelegt, im Anhang B dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse – Zeit bis zur dauerhaften[a] Verschlechterung (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason**		**Carfilzomib + Dexamethason**		**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[b]**
IKEMA					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur dauerhaften[a] Verschlechterung um ≥ 10 Punkte[c]					
Fatigue	179	n. e. [20,7; n. b.] 69 (38,5)	123	n. e. [20,6; n. b.] 47 (38,2)	1,03 [0,71; 1,49]; 0,891
Übelkeit und Erbrechen	179	n. e. 22 (12,3)	123	n. e. 19 (15,4)	0,75 [0,41; 1,39]; 0,363
Schmerzen	179	23,7 [22,6; n. b.] 56 (31,3)	123	n. e. [23,1; n. b.] 34 (27,6)	1,17 [0,76; 1,80]; 0,465
Dyspnoe	179	n. e. 51 (28,5)	123	24,0 [21,7; n. b.] 38 (30,9)	0,89 [0,58; 1,36]; 0,587
Schlaflosigkeit	179	n. e. 40 (22,3)	123	n. e. 29 (23,6)	0,96 [0,59; 1,55]; 0,858
Appetitverlust	179	n. e. 36 (20,1)	123	n. e. 22 (17,9)	1,10 [0,65; 1,87]; 0,727
Obstipation	179	n. e. 24 (13,4)	123	n. e. 15 (12,2)	1,05 [0,55; 2,01]; 0,878
Diarrhö	179	n. e. 18 (10,1)	123	26,4 [26,4; n. b.] 18 (14,6)	0,68 [0,35; 1,33]; 0,259
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) – Zeit bis zur dauerhaften[a] Verschlechterung um ≥ 10 Punkte[c]					
Krankheits-symptome	179	n. e. 39 (21,8)	123	n. e. [23,1; n. b.] 29 (23,6)	0,88 [0,54; 1,43]; 0,601
Nebenwirkungen	179	n. e. 47 (26,3)	123	n. e. [24,0; n. b.] 34 (27,6)	0,92 [0,59; 1,43]; 0,700
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur dauerhaften[a] Verschlechterung um ≥ 15 Punkte[d]					
EQ-5D VAS	179	n. e. 31 (17,3)	123	n. e. 23 (18,7)	0,91 [0,53; 1,56]; 0,730

Tabelle 1: Ergebnisse – Zeit bis zur dauerhaften[a] Verschlechterung (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason**		**Carfilzomib + Dexamethason**		**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur dauerhaften[a] Verschlechterung um ≥ 10 Punkte[d]					
globaler Gesundheitsstatus	179	n. e. 56 (31,3)	123	n. e. 35 (28,5)	1,16 [0,76; 1,78]; 0,494
körperliche Funktion	179	n. e. 53 (29,6)	123	n. e. 32 (26,0)	1,17 [0,75; 1,82]; 0,490
Rollenfunktion	179	n. e. [22,7; n. b.] 59 (33,0)	123	n. e. [23,1; n. b.] 41 (33,3)	1,02 [0,68; 1,52]; 0,931
emotionale Funktion	179	n. e. 34 (19,0)	123	n. e. 20 (16,3)	1,14 [0,65; 1,98]; 0,647
kognitive Funktion	179	n. e. [23,1; n. b.] 59 (33,0)	123	n. e. [21,5; n. b.] 38 (30,9)	1,13 [0,75; 1,71]; 0,560
soziale Funktion	179	n. e. 60 (33,5)	123	n. e. [24,0; n. b.] 39 (31,7)	1,04 [0,70; 1,57]; 0,832
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur dauerhaften[a] Verschlechterung um ≥ 10 Punkte[d]					
Körperbild	179	24,4 [24,4; n. b.] 42 (23,5)	123	n. e. 30 (24,4)	0,90 [0,56; 1,44]; 0,653
Zukunfts-perspektiven	179	n. e. 50 (27,9)	123	n. e. [24,0; n. b.] 41 (33,3)	0,83 [0,55; 1,26]; 0,375

a. Eine dauerhafte Verschlechterung war operationalisiert als eine Veränderung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle). Die Auswertung umfasst Patientinnen und Patienten, deren Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist.
b. HR und KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basiert auf stratifizierten Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren sind die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) sowie das R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert)
c. definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)
d. definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (EORTC) bzw. mindestens 15 Punkte (EQ-5D VAS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; R-ISS: Revised International Staging System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 2: Ergebnisse (Abbruch wegen UEs) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason**		**Carfilzomib + Dexamethason**		**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
IKEMA					
Nebenwirkungen					
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)	177	n. e. 47 (26,6)	122	n. e. 21 (17,2)	1,63 [0,97; 2,72]; 0,062

a. HR und KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basiert auf stratifizierten Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren sind die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) sowie das R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert)

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; UE: unerwünschtes Ereignis

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltpunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)

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

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö

In den genannten Endpunkten des EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Krankheitssymptome, Nebenwirkungen

In den Endpunkten des EORTC QLQ-MY20 zur Symptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) wird die Auswertung zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0–100) herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + 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 dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

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

In den genannten Endpunkten des EORTC QLQ-C30 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 liegt in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Revised International Staging System(R-ISS)-Stadium (I oder II vs. III) bei Studieneinschluss vor. Für Patientinnen und Patienten im R-ISS Stadium III bei Studieneinschluss liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason für diese Patientengruppe. Für Patientinnen und Patienten im R-ISS Stadium I oder II bei Studieneinschluss liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Patientengruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason (siehe Abschnitt 2.4).

Körperbild, Zukunftsperspektive

In den genannten Endpunkten des EORTC QLQ-MY20 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab +Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das Addendum wurden Subgruppen und andere Effektmodifikatoren entsprechend der Nutzenbewertung betrachtet [1].

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Vergleich von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason mit Carfilzomib + Dexamethason.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Bei der Betrachtung wurden auch die vom pU im Laufe des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Subgruppenanalysen zur dauerhaften Verschlechterung in EQ-5D VAS berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.1), es zeigen sich dort keine Effektmodifikationen mit einer statistisch signifikanten Interaktion. Für die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs hat der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

Tabelle 3: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zur dauerhaften[a] Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie **Endpunkt** **Merkmal** **Subgruppe**	**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason**		**Carfilzomib + Dexamethason**		**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason**	
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[c]**
IKEMA						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur dauerhaften[a] Verschlechterung um ≥ 10 Punkte[d]						
Soziale Funktion						
R-ISS-Stadium bei Studieneintritt						
I oder II	155	n. e. 56 (36,1)	103	n. e. [24,0; n. b.] 30 (29,1)	1,21 [0,77; 1,88]	0,405
III	16	n. e. [10,9; n. b.] 3 (18,8)	8	5,8 [1,1; n. b.] 5 (62,5)	0,23 [0,05; 0,95]	0,027
nicht klassifiziert[e]	*8*	*n. e. [2,8; n. b.]* *1 (12,5)*	*12*	*n. e. [12,9; n. b.]* *4 (33,3)*	*0,63 [0,07; 5,63]*	0,673
Gesamt					Interaktion[f]:	0,034

a. Eine dauerhafte Verschlechterung war operationalisiert als eine Veränderung um eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < 10 Punkte). Die Auswertung umfasst Patientinnen und Patienten, deren Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist.
b. HR und KI basieren auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell
c. p-Wert basiert auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.
d. definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)
e. Aufgrund der unklaren Zuordnung zu einer der Krankheitsstadien wird diese Subgruppe bei der Analyse zur Effektmodifikation nicht berücksichtigt und wird hier ergänzend dargestellt.
f. eigene Berechnung; p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität, bezogen auf die beiden Subgruppen „I oder II“ und „III“

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; R-ISS: Revised International Staging System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Soziale Funktion

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt soziale Funktion durch das Merkmal R-ISS-Stadium bei Studieneintritt.

Für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium I oder II zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium I oder II kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Für Patientinnen und Patienten, die beim Studieneintritt im R-ISS-Stadium III waren, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium III ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

2.4.1 Nachgereichte Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der patientenberichtete Endpunkt (PRO) Gesundheitszustand wurde in der Studie IKEMA mit dem Instrument EQ-5D VAS erhoben. Hierzu hatte der pU in seinem Dossier [5] Responderanalysen für die Zeit bis zu einer Veränderung um ≥ 7, ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte in verschiedenen Operationalisierungen vorgelegt. In der Dossierbewertung wurde das Responsekriterium von ≥ 15 Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Des Weiteren wurde aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung in der Dossierbewertung die Zeit bis zur 1. Verschlechterung verwendet. Im Dossier lagen für das Responsekriterium ≥ 15 Punkte keine Subgruppenanalysen vor. Diese liefert der pU nun für alle Operationalisierungen aus dem Dossier mit seiner Stellungnahme nach [4].

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergeben sich durch die nachgereichten Daten Änderungen bezüglich der herangezogenen Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.1). Daher werden die nachgereichten Subgruppenanalysen zusammen mit den Auswertungen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ bewertet (siehe Abschnitt 2.4).

2.5 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen)

Tabelle 4 zeigt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die nachgereichten Auswertungen.

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen): Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason** **Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	n. e. vs. n. e. HR: 1,03 [0,71; 1,49]; p = 0,891	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	n. e. vs. n. e. HR: 0,75 [0,41; 1,39]; p = 0,363	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	23,7 vs. n. e. HR: 1,17 [0,76; 1,80]; p = 0,465	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	n. e. vs. 24,0 HR: 0,89 [0,58; 1,36]; p = 0,587	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n. e. vs. n. e. HR: 0,96 [0,59; 1,55]; p = 0,858	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	n. e. vs. n. e. HR: 1,10 [0,65; 1,87]; p = 0,727	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	n. e. vs. n. e. HR: 1,05 [0,55; 2,01]; p = 0,878	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. 26,4 HR: 0,68 [0,35; 1,33]; p = 0,259	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)		
Krankheitssymptome	n. e. vs. n. e. HR: 0,88 [0,54; 1,43]; p = 0,601	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen	n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,59; 1,43]; p = 0,700	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	n. e. vs. n. e. HR: 0,91 [0,53; 1,56]; p = 0,730	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen): Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason** **Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
globaler Gesundheitsstatus	n. e. vs. n. e. HR: 1,16 [0,76; 1,78]; p = 0,494	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,17 [0,75; 1,82]; p = 0,490	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,02 [0,68; 1,52]; p = 0,931	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,14 [0,65; 1,98]; p = 0,647	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,13 [0,75; 1,71]; p = 0,560	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS) I oder II	n. e. vs. n. e. HR: 1,21 [0,77; 1,88]; p = 0,405	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
III	n. e. vs. 5,8 HR: 0,23 [0,05; 0,95] p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
EORTC QLQ-MY20		
Körperbild	24,4 vs. n. e. HR: 0,90 [0,56; 1,44]; p = 0,653	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektiven	n. e. vs. n. e. HR: 0,83 [0,55; 1,26]; p = 0,375	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Auswertungen): Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason** **Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Nebenwirkungen		
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,63 [0,97; 2,72]; p = 0,062	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; R-ISS: Revised International Staging System; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason

Positive Effekte	**Negative Effekte**
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ **soziale Funktion** ▫ **Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS) (III) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering**	
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ infusionsbedingte Reaktionen (PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Thrombozytopenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	–

Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen.

R-ISS: Revised International Staging System; UEs: unerwünschte Ereignisse

Mit den vom pU nachgelieferten Daten ergibt sich im Vergleich zur Dossierbewertung A21-60 [5] insofern eine Änderung, als das sich im vorliegenden Addendum in einer Subgruppe (Krankheitsstadium bei Studieneintritt [R-ISS-Stadium III]) ein positiver Effekt in der Skala soziale Funktion (Ausmaß gering) zeigt. Im Unterschied zur Dossierbewertung A21-60 zeigt sich in dieser Subgruppe jedoch kein positiver Effekt in der Skala körperliche Funktion (in A21-60: Ausmaß erheblich).

Die nur in 1 Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtete Effektmodifikation durch das Krankheitsstadium (R-ISS) zum Studienbeginn rechtfertigt weiterhin keine getrennte Zusatznutzenaussage für unterschiedliche Patientengruppen.

In der Gesamtschau zeigen sich für Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason weiterhin sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes allesamt mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Diese betreffen sowohl den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades.

Insgesamt wird die Verteilung der positiven und negativen Effekte in Anbetracht, dass die negativen Effekte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zuzuordnen sind, weiterhin als ausgeglichen angesehen. Zusammenfassend ist daher für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt.

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Isatuximab aus der Dossierbewertung A21-60 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-60 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 6: Isatuximab + Carfilzomib + 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[b]	▪ 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
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. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (frühe Nutzenbewertung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 17.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-60_isatuximab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

2. Sanofi-Aventis. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1175: Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 1 Vortherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/685/#beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

3. Sanofi-Aventis. Nachreichung zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1175: Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 1 Vortherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/685/#beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

4. Sanofi-Aventis. Zusatzanalysen eingereicht mit der Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1175: Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 1 Vortherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [unveröffentlicht].

5. Sanofi-Aventis. Isatuximab (SARCLISA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/685/#dossier.

Anhang A Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS

Tabelle 7: Ergebnisse – Zeit bis zur dauerhaften[a] Verschlechterung (Gesundheitszustand – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[b]
IKEMA					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur dauerhaften[a] Verschlechterung[c]					
7 Punkte	179	24,4 [23,1; 25,6] 58 (32,4)	123	n. e. 31 (25,2)	1,24 [0,80; 1,93]; 0,328
10 Punkte	179	24,4 [23,1; n. b.] 50 (27,9)	123	n. e. 29 (23,6)	1,15 [0,73; 1,82]; 0,555

a. Eine dauerhafte Verschlechterung war operationalisiert als eine Veränderung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle). Die Auswertung umfasst Patientinnen und Patienten, deren Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist.
b. HR und KI basieren auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basiert auf stratifizierten Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren sind die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) sowie das R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert).
c. definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; R-ISS: Revised International Staging System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

Anhang B Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte

B.1 Morbidität

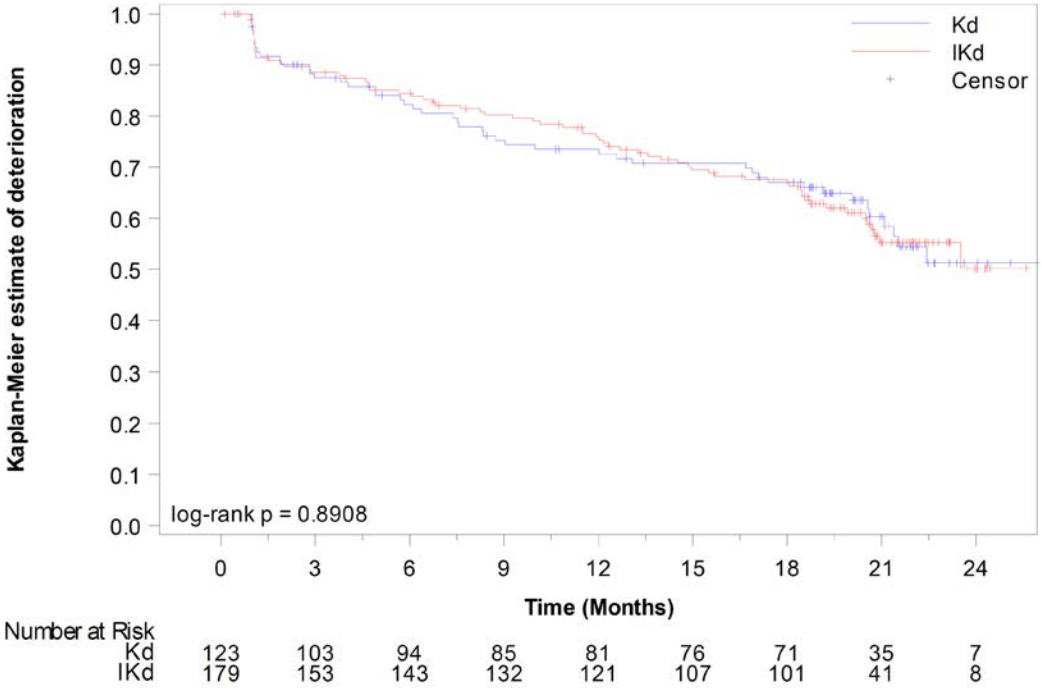

Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

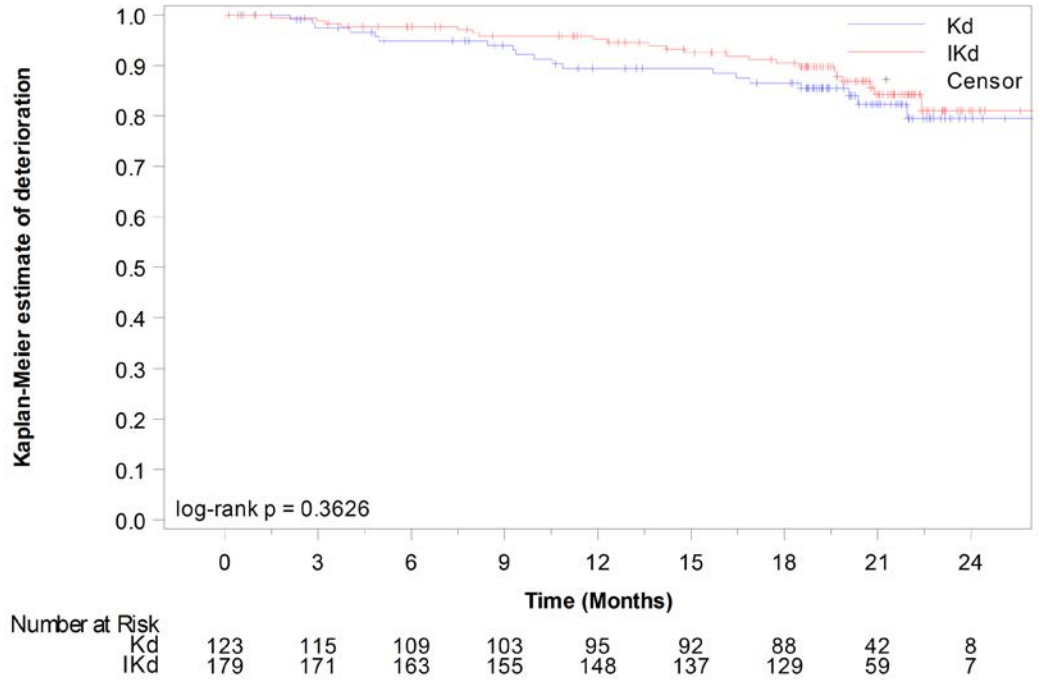

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

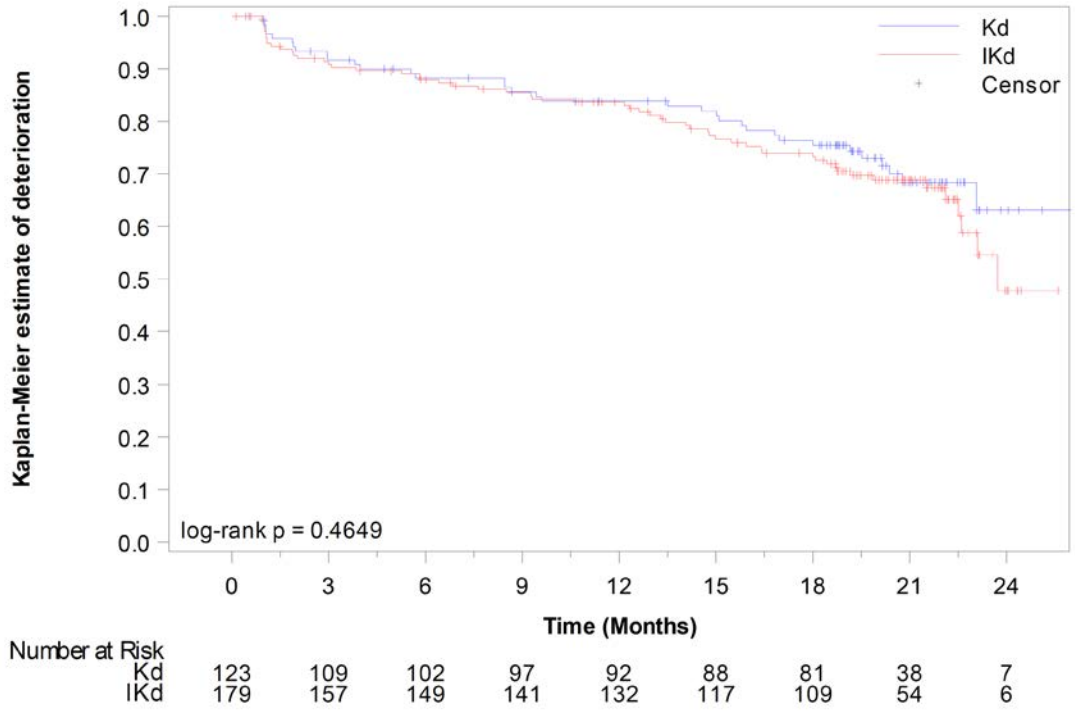

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerzen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

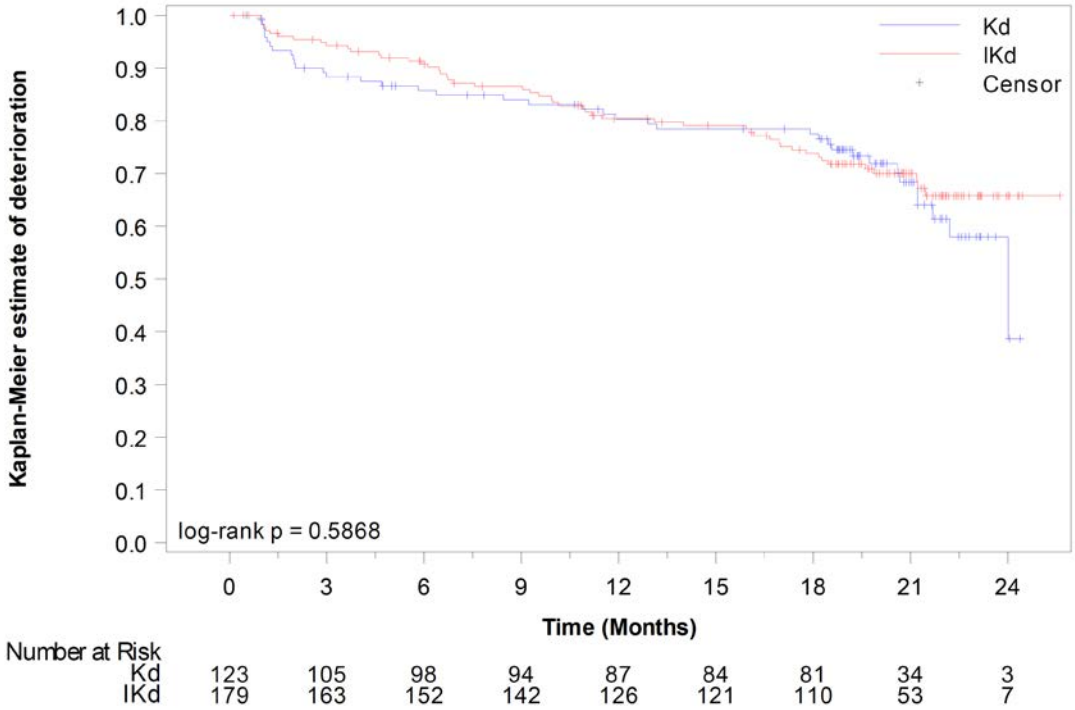

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

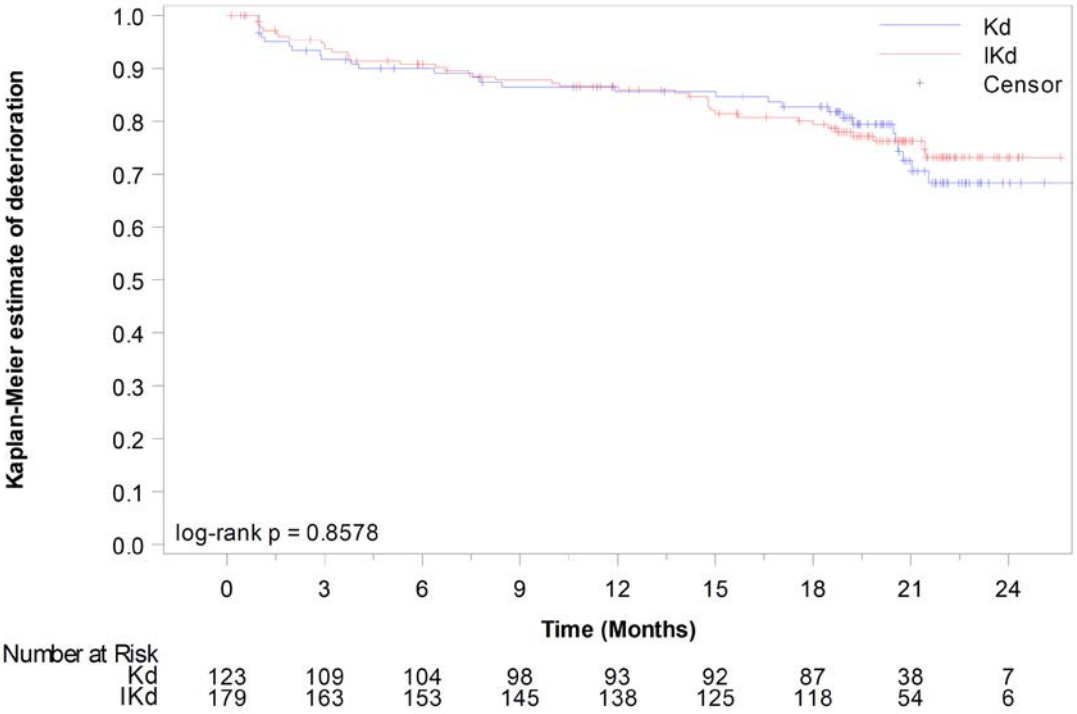

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

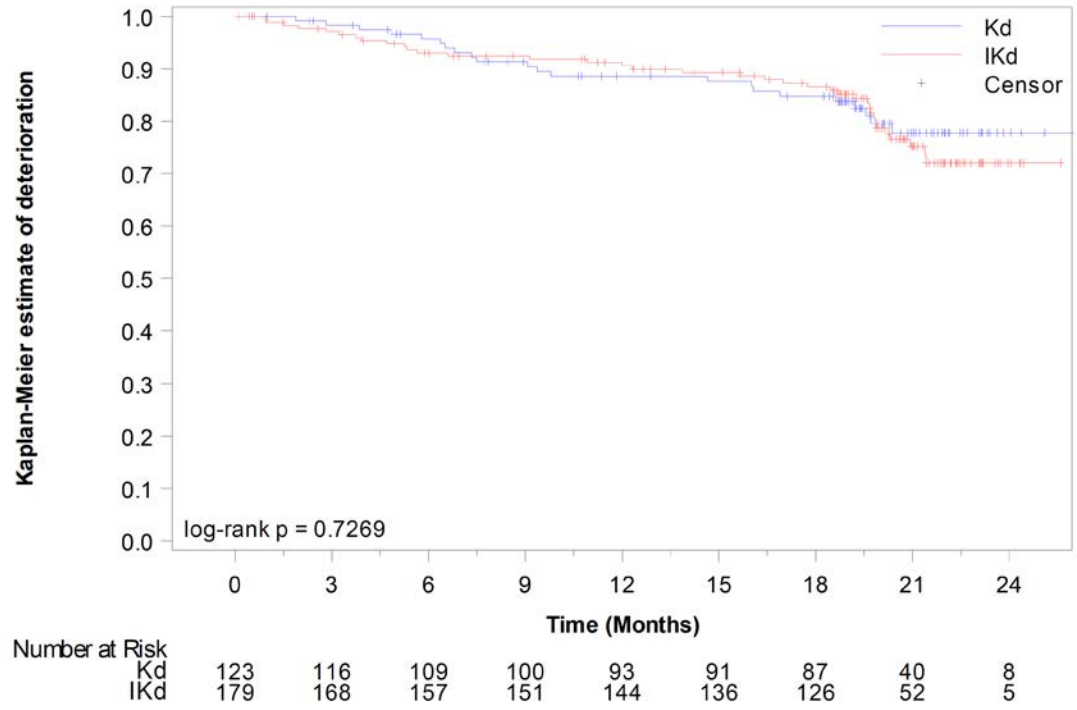

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitverlust, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

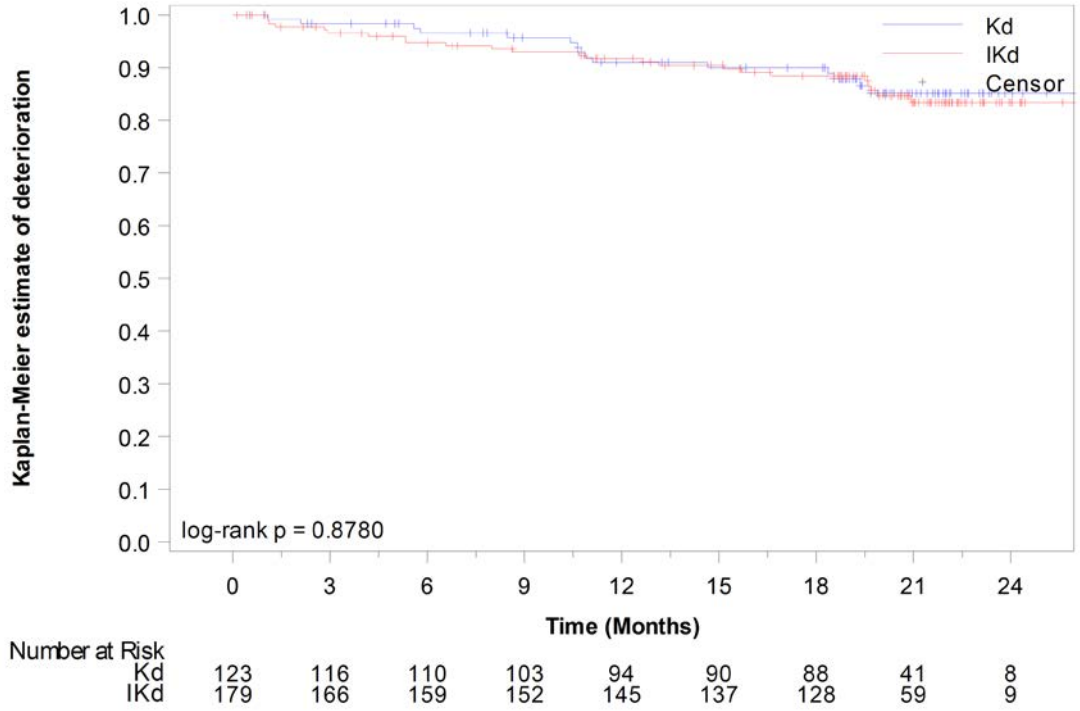

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Obstipation, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

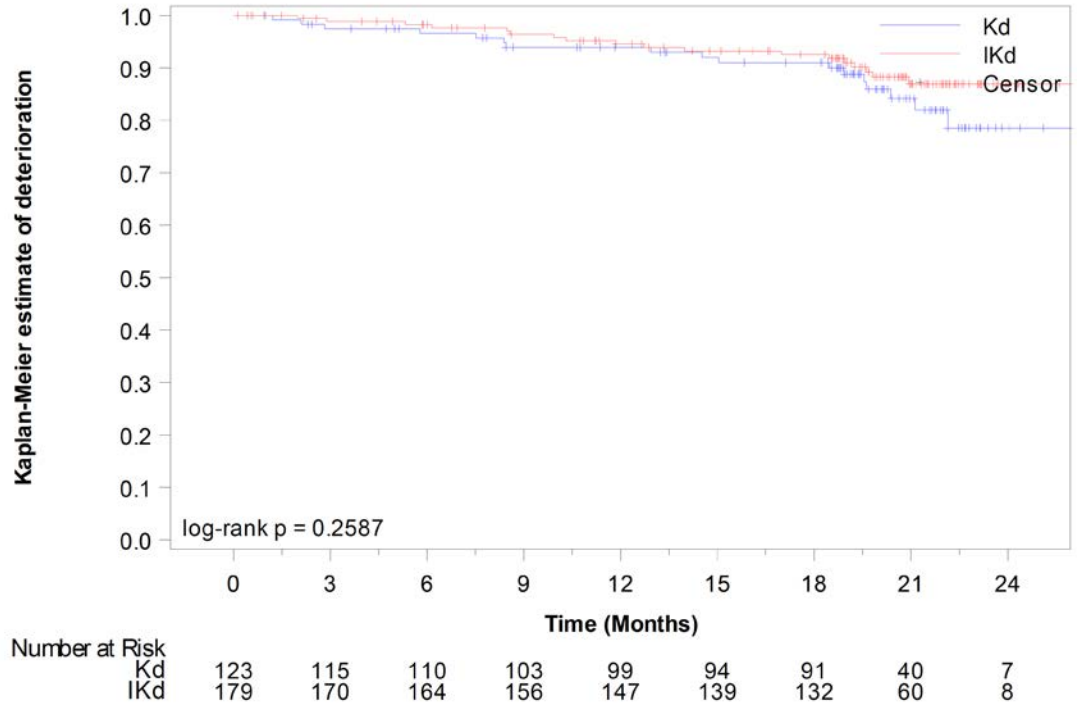

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

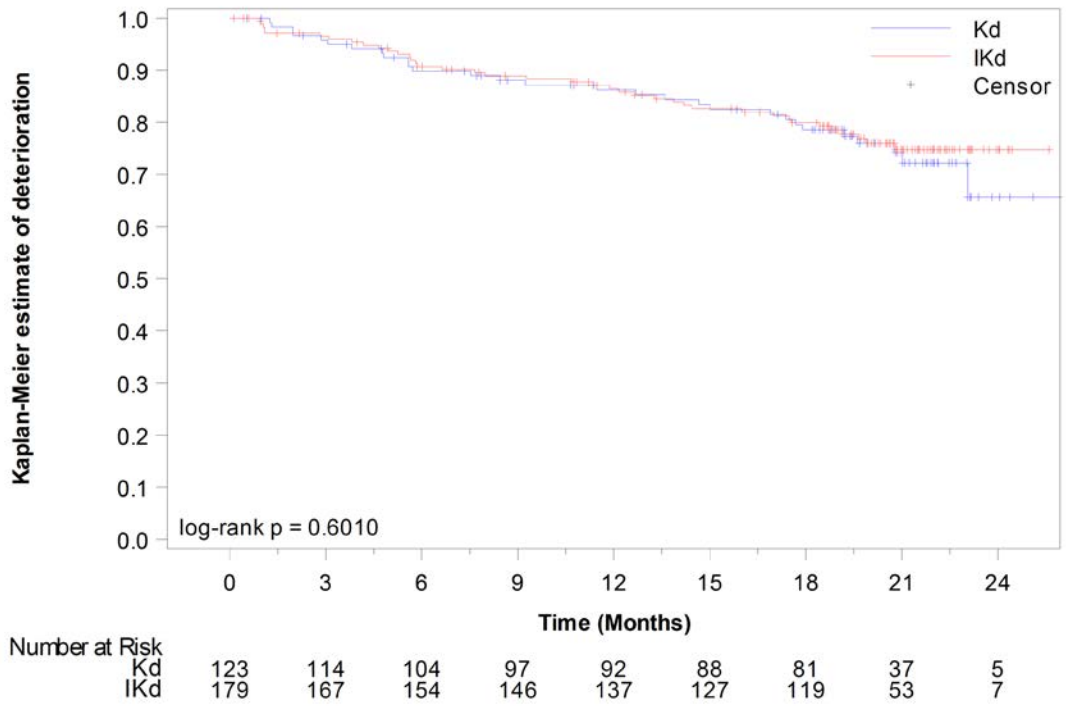

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

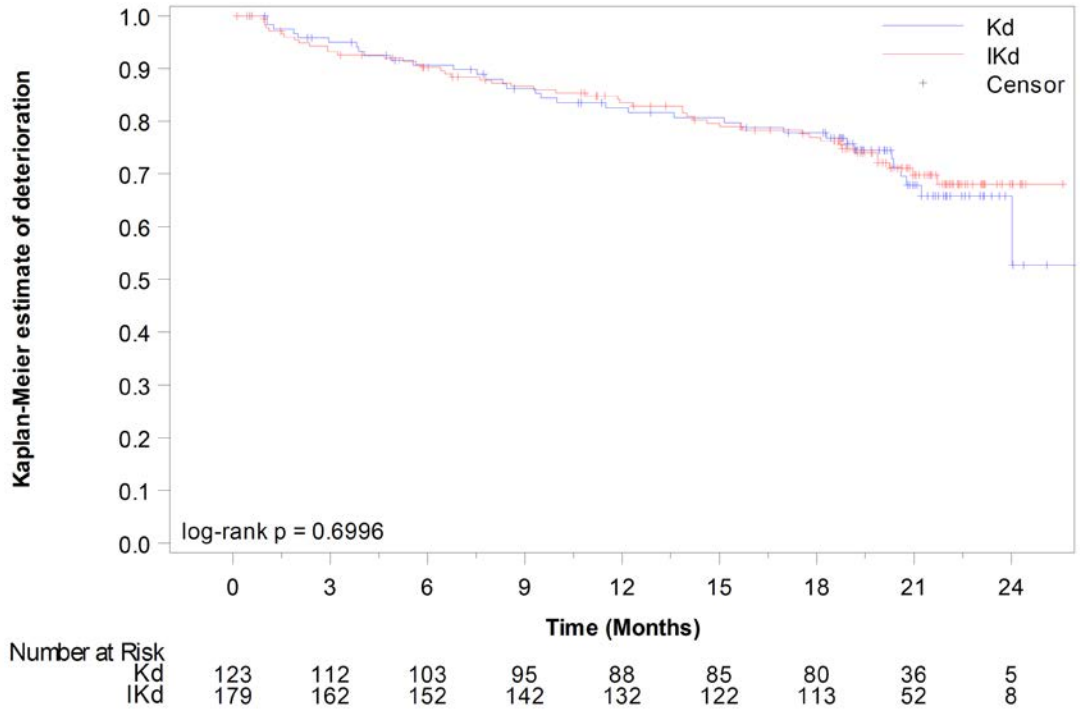

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Nebenwirkungen, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

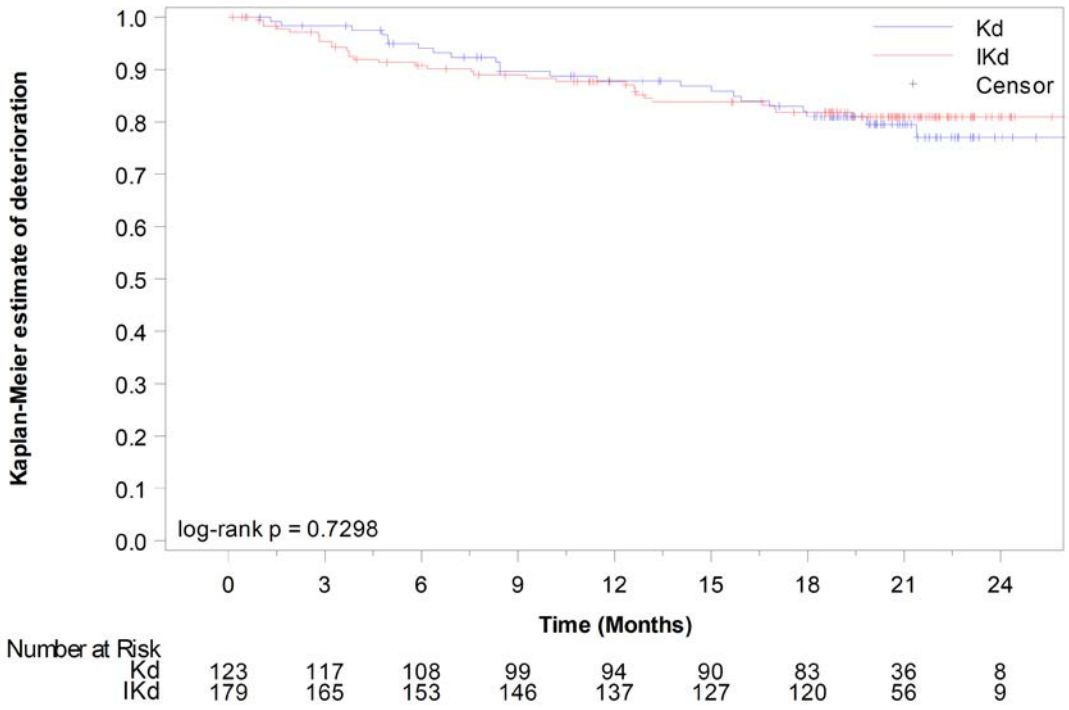

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Studie IKEMA)

B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

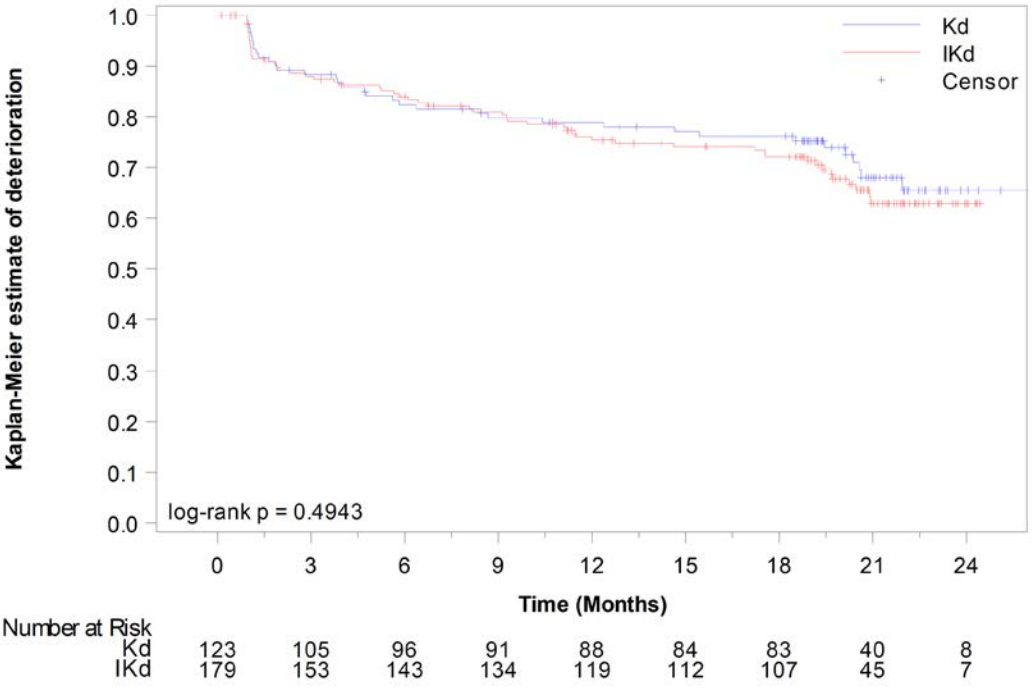

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

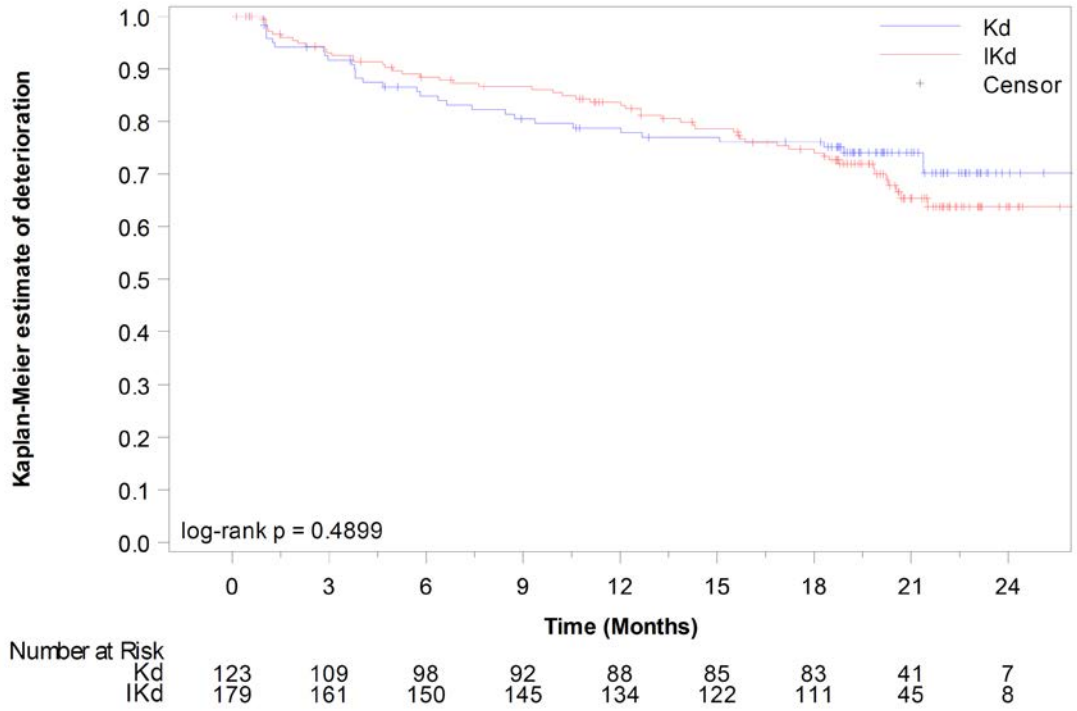

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

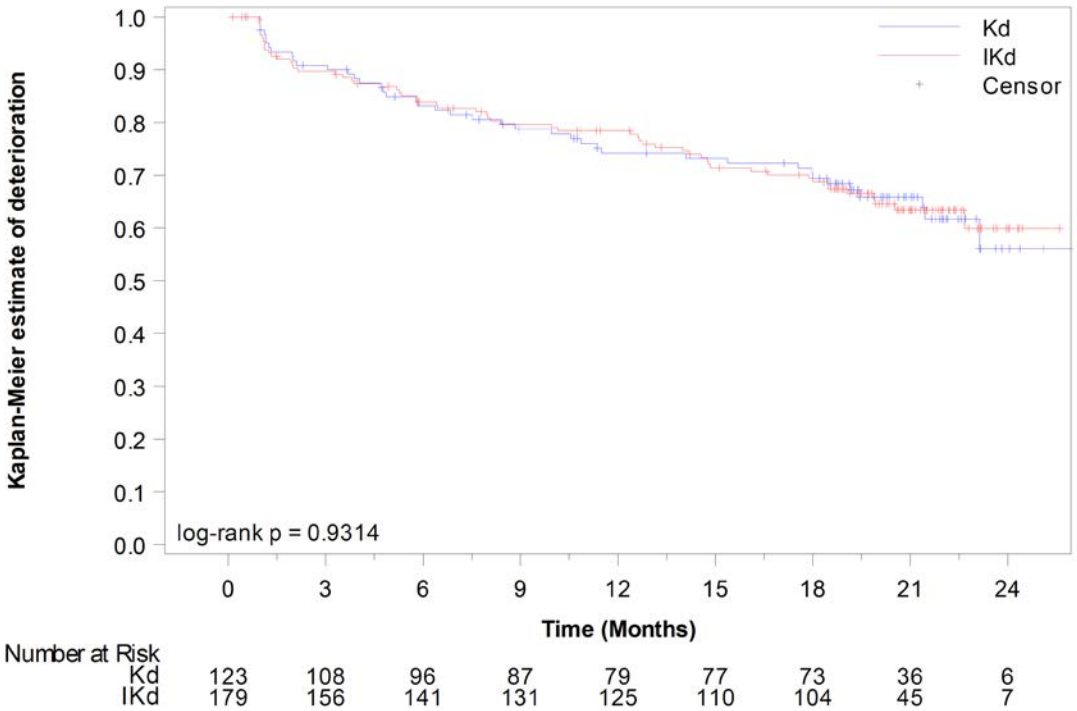

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

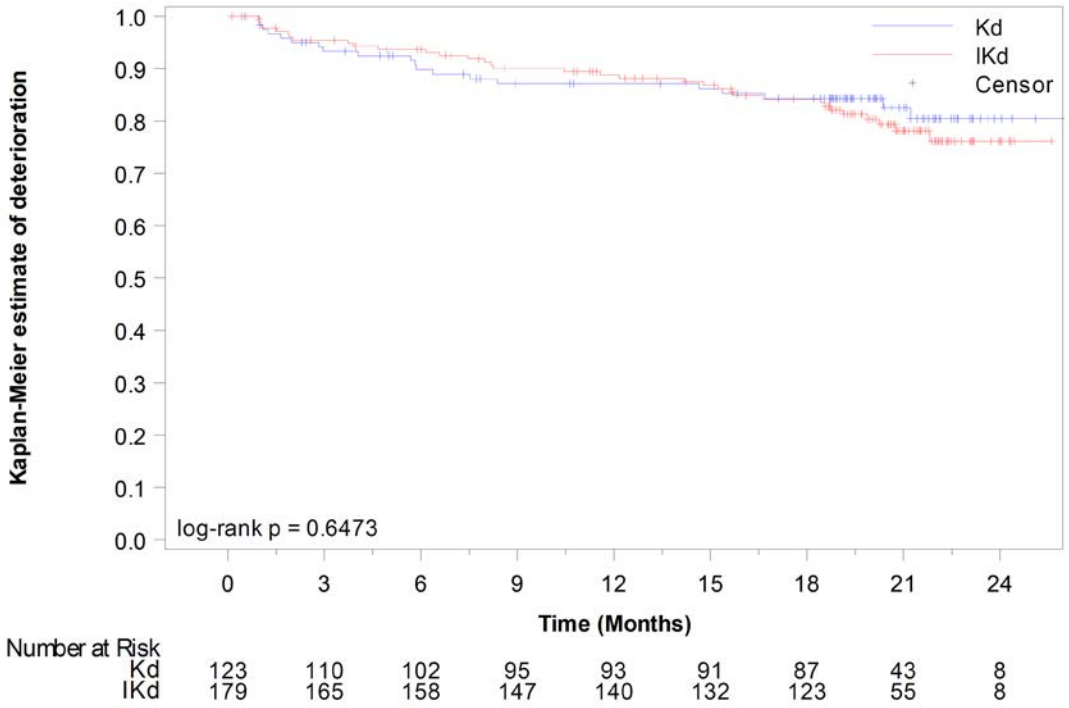

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

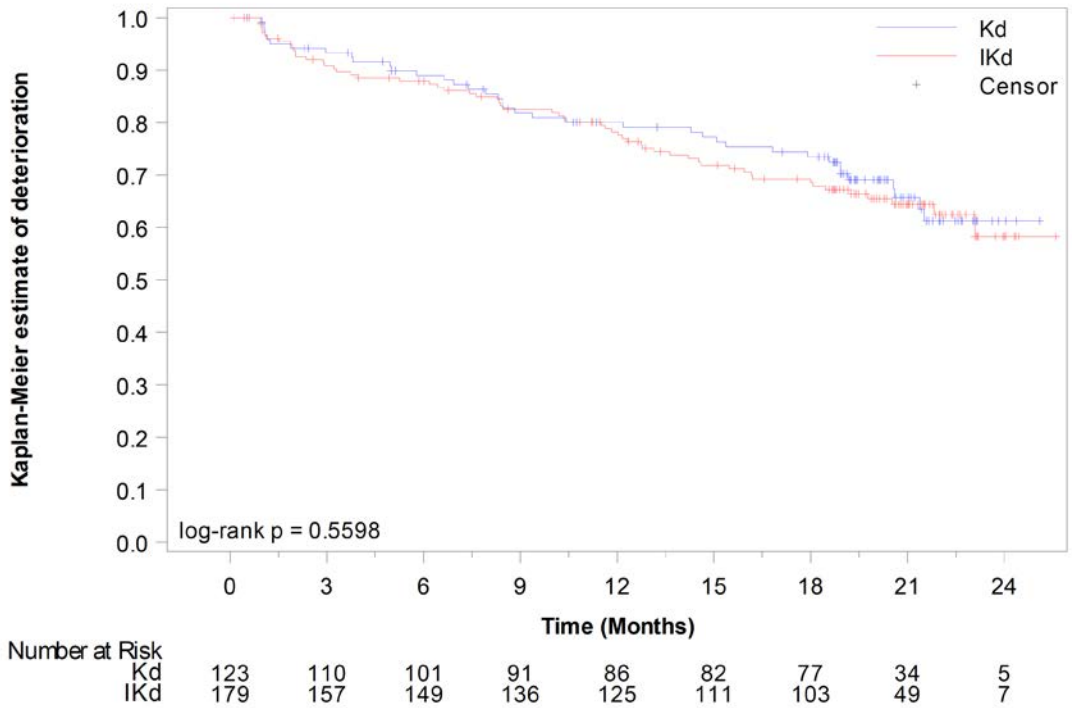

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

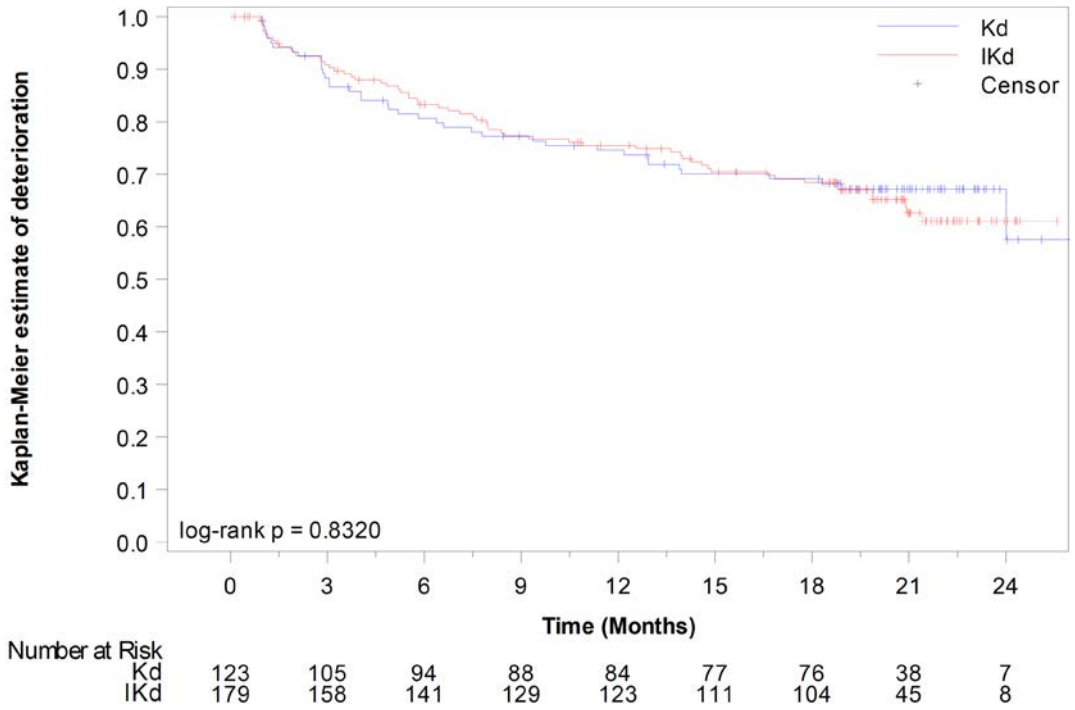

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

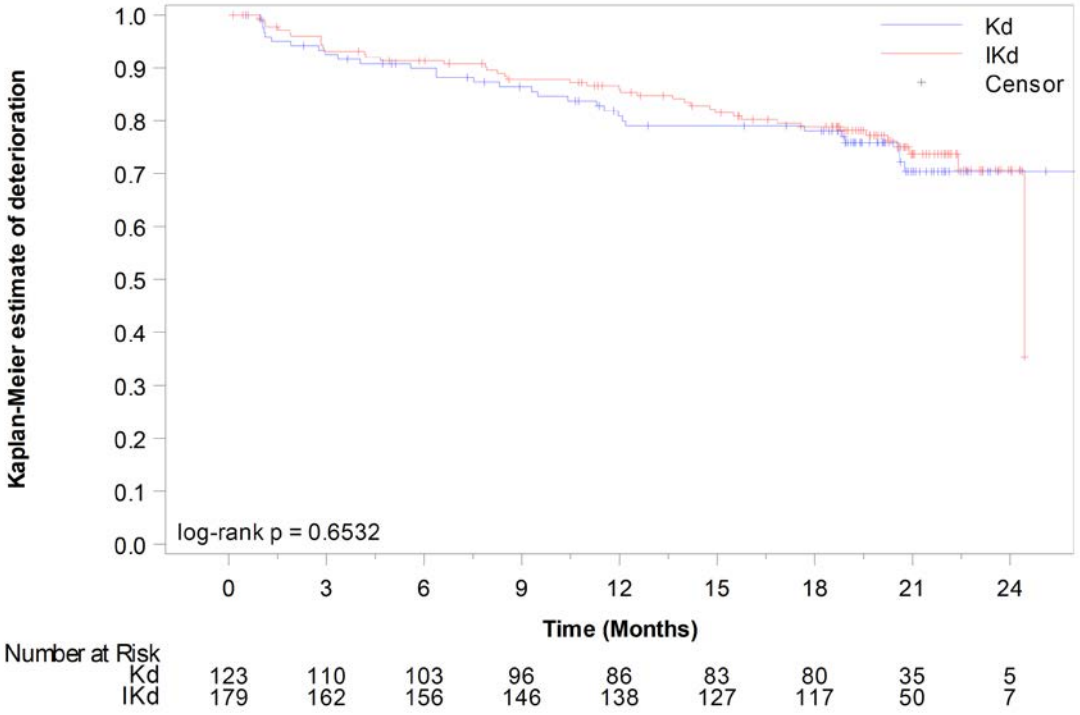

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

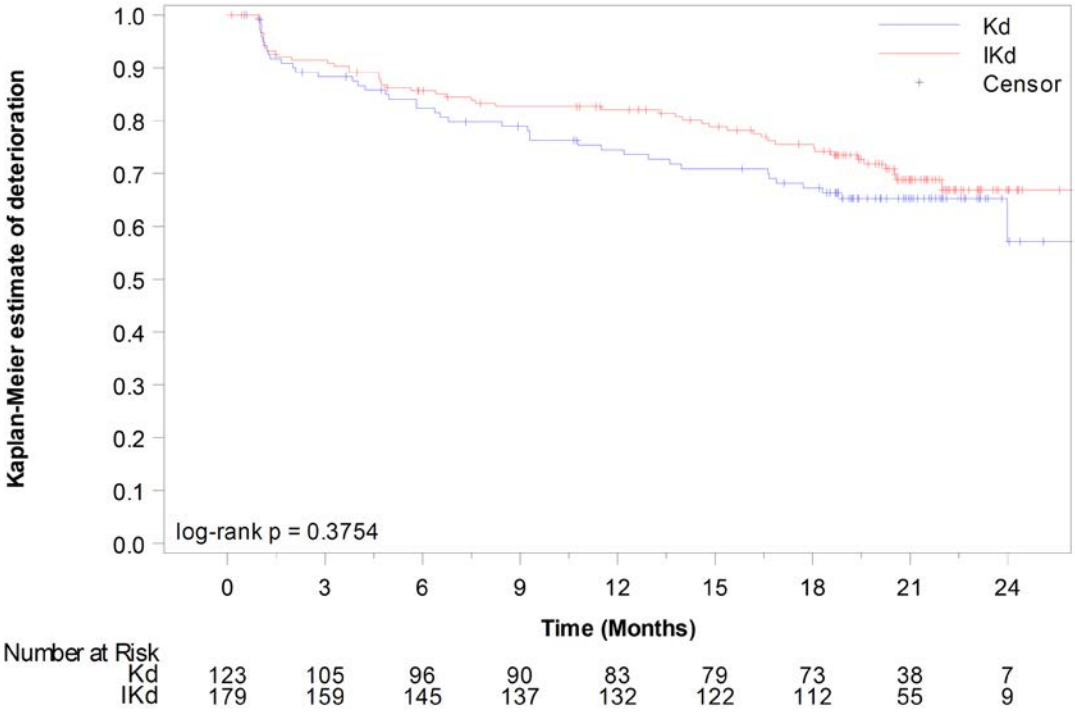

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Studie IKEMA)

B.3 Nebenwirkungen

Zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Komponente) liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

B.4 Subgruppen

Zu den Endpunkten zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen in Modul 4 B lediglich Kaplan-Meier-Kurven für solche Subgruppen vor, in denen sich eine statistisch signifikante Interaktion nach den Berechnungen des pU gezeigt haben.