

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2021 übermittelt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.02.2020 übermittelt. Der pU hat am 06.07.2021 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Neubewertung bezieht sich auf den 3. Datenschnitt der Studie MAIA mit neuen Erkenntnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
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 folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt der pU Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus.

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

Studienpool und Studiendesign

Studie MAIA

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

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

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlichen Erkenntnisse wird der aktuellste Datenschnitt vom 19.02.2021 herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie MAIA als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die Ergebnisse mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs (operationalisiert als Common Terminology Criteria for

Adverse Event [CTCAE]-Grad ≥ 3) für alle Endpunkte jeweils als hoch verzerrt eingestuft. Zudem liegt aufgrund der Unsicherheit des unklaren Anteils der Patientinnen und Patienten der Studie MAIA, für die eine ASZT geeignet ist, eine reduzierte Aussagesicherheit vor. Es können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

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

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Skalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

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

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

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Skalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

Für die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Die vom pU für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Die den Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden symptomatischen Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst.

Weitere spezifische UEs

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

Für die Endpunkte Schüttelfrost (PT, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) und Neutropenie (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese 4 spezifischen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben und beim Symptom Schmerzen, jeweils von beträchtlichem Ausmaß. Des Weiteren ergibt sich ein Zusatznutzen bei 2 von 6 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils mit dem Ausmaß gering, sowie 2 spezifischen UEs mit dem Ausmaß beträchtlich.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (Gesamtrate der schweren UEs mit beträchtlichem Ausmaß sowie 4 spezifische UEs mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß).

In der Gesamtschau stehen somit positive Effekte in 4 Endpunktkategorien, davon 3 mit Ausmaß beträchtlich, negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß gegenüber. Insgesamt überwiegen die positiven Effekte.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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