

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 Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens 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.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Dabei wählt der pU aus den benannten Optionen nicht explizit eine Wirkstoffkombination aus, schließt jedoch eine Studie ein, in der Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason verglichen wird.

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 IKEMA herangezogen.

Bei der Studie IKEMA handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason mit Carfilzomib + Dexamethason.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierten und / oder refraktären multiplen Myelom eingeschlossen, die bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten hatten sowie eine messbare Krankheit in Form einer erhöhten Monoklonales-Protein- (M-Protein)-Konzentration ($\geq 0,5$ g/dL im Serum oder ≥ 200 mg/24 h im Urin) aufwiesen. Eine vorherige Behandlung mit einem CD38-Antikörper war unter Einschränkungen erlaubt. Patientinnen und Patienten mit primär refraktärem Myelom, einer vorangegangenen Carfilzomib-Therapie sowie Patientinnen und Patienten mit einem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) > 2 waren ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Insgesamt wurden 302 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 3:2 einer Behandlung mit Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason (N = 179) oder einer Behandlung mit Carfilzomib + Dexamethason (N = 123) randomisiert zugeteilt. Als Stratifizierungsfaktoren dienten das Krankheitsstadium gemäß Revised International Staging System (R-ISS) (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) sowie die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. > 1).

Die Studienmedikation entspricht weitgehend den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie IKEMA ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Im Dossier liegen Daten zu einem Interimsdatenschnitt vor, der gleichzeitig die Grundlage für die Zulassung darstellte. Dieser war präspezifiziert und erfolgte, nachdem 65 % von 159 PFS-Ereignissen erreicht wurden. Die finale Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben soll 3 Jahre nach dem Stichtag für das primäre PFS stattfinden.

Verzerrungspotenzial

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

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Für die Ergebnisse zu Endpunkten der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu spezifischen UEs liegt aufgrund der Beobachtungsabbrüche aus potenziell informativen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Weiterhin besteht aufgrund der subjektiven Einschätzung der Patientinnen und Patienten während der Erhebung der Fragebogen bei offenem Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial.

Somit kann für die Endpunkte Gesamtüberleben und SUEs maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte jeweils maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für die schweren UEs ergibt sich lediglich ein Anhaltspunkt aufgrund der vorliegenden Operationalisierung.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie IKEMA 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.

Morbidität

Symptomatik

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und EORTC QLQ – Myeloma 20 (QLQ-MY20) erfasst. Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 – 100) betrachtet.

Für die Endpunkte der 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.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde anhand des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D VAS) erhoben. Für den Endpunkt Gesundheitszustand wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 – 100) betrachtet.

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 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 – 100) betrachtet.

*EORTC QLQ-C30**Körperliche Funktion*

Für den Endpunkt Körperliche Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das R-ISS-Stadium bei Studieneintritt (I oder II vs. III) beim Studieneinschluss vor.

Für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium I oder II bei Studieneintritt zeigt sich für den Endpunkt Körperliche Funktion 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.

Für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium III bei Studieneintritt liegt für den Endpunkt Körperliche Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium III ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

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

In den genannten Endpunkten 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.

EORTC QLQ-MY20

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

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

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

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib +

Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen (operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich für Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason 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.

Die positiven Effekte betreffen die körperliche Funktion in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie den Endpunkt Thrombozytopenie in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Im Falle des Endpunkts körperliche Funktion beschränkt sich dieser Effekt auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium R-ISS III, für die ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen vorliegt. Für den Endpunkt Thrombozytopenie kann hingegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich abgeleitet werden.

Die negativen Effekte sind allesamt spezifische UEs, welche der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Bei den Endpunkten Infusionsbedingte Reaktionen (PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes kann von einem Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß durch Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason verglichen mit Carfilzomib + Dexamethason ausgegangen werden.

Die nur in 1 Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtete Effektmodifikation durch das Krankheitsstadium zum Studienbeginn rechtfertigt keine getrennte Nutzenableitung für unterschiedliche Patientengruppen. Darüber hinaus wird die Verteilung der positiven und negativen Effekte auch in Anbetracht, dass die letzteren in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zu verorten sind, 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.

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

Tabelle 3: 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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.</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.