

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 Pomalidomid und Dexamethason (Isatuximab + Pomalidomid + 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 + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die ≥ 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 2 dargestellt.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patienten und Patientinnen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die ≥ 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid 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. 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>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und grenzt seine Informationsbeschaffung nicht auf eine der in Tabelle 2 angegebenen Optionen ein; im Modul 4 A führt der pU seinen Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason.

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 ICARIA-MM herangezogen. Die Studie ICARIA-MM ist eine laufende RCT in der Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen wird. Untersucht werden Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben. Dabei mussten sie nach einer Behandlung mit Lenalidomid oder einen Proteasom-Inhibitor ein Rezidiv erlitten haben oder eine Therapierefraktarität aufweisen oder eine nicht tolerierbare Toxizität entwickelt haben. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigen. Diese Progression musste während der letzten Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der letzten Therapie vor Studieneintritt, d. h. refraktär zur letzten Therapielinie, aufgetreten sein.

Das in der Zulassung genannte Anwendungsgebiet, rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom, ist in der Studie ICARIA-MM abgebildet. Es wird aufgrund des Therapiealgorithmus in den Leitlinien davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation nicht indiziert war.

307 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (154 Patientinnen und Patienten) oder mit Pomalidomid + Dexamethason (153 Patientinnen und Patienten) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl Vortherapien (2 oder 3 vs. ≥ 4 Therapielinien). Weder Patientinnen und Patienten noch Studienpersonal sind gegenüber der Behandlung verblindet. Die Studienbehandlung entspricht mit leichten Abweichungen (Verabreichungsvolumen und der Prämedikation) den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS), als patientenrelevante sekundäre Endpunkte werden Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Für die Studie liegen 2 Datenschnitte vor. Der Datenschnitt 1 vom 11.10.2018 / 22.11.2018 ist ein geplanter Datenschnitt für das PFS zur Erlangung der Zulassung mit Analysen zu allen Endpunkten. Der Datenschnitt 2 vom 01.10.2020 wurde nachträglich für das Gesamtüberleben geplant und enthält Analysen zum Gesamtüberleben und den Endpunkten der Nebenwirkungen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Morbidität, der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse des Datenschnitts 1 und für das Gesamtüberleben und die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des Datenschnitts 2 herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Die Ergebnisse für alle relevanten Endpunkte außer dem Gesamtüberleben haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Gründe sind je nach Endpunkt unterschiedlich:

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Morbidität, der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt zum einen wegen des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da die Erhebung der Fragebogen auf der subjektiven Einschätzung der Patientinnen und Patienten beruht. Zum anderen unterscheiden sich die Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen und nehmen im Studienverlauf deutlich ab.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt.

Somit kann für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis und für die anderen Endpunkte jeweils maximal ein Anhaltspunkt, z. B. 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 Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher 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 – Multiple Myeloma 20 (QLQ-MY20) erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

Für die Endpunkte der Symptomatik liegt entweder kein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil oder Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor oder der Effekt ist nicht mehr als geringfügig.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den krankheits-spezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild und Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild und Zukunftsperspektive liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das R-ISS Stadium (I oder II vs. III) beim Studieneinschluss vor. Für die Patientinnen und Patienten im R-ISS Stadium III beim Studieneinschluss ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen, für die Patientinnen und Patienten im R-ISS Stadium I oder II ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Nebenwirkungen*SUEs*

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

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine Auswertungen für die im vorliegenden Vergleich adäquate Operationalisierung (Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente) vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

Bronchitis (bevorzugter Begriff [PT], UEs)

Für den Endpunkt Bronchitis (PT, UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + 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 des Wirkstoffs Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet. In der vorliegenden Datensituation (knapp nicht statistisch signifikanter Effekt beim Gesamtüberleben, finaler Datenschnitt steht aus) ist für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die ≥ 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, ein Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason nicht belegt.

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

Tabelle 3: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten und Patientinnen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die ≥ 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid 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. 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.