



IQWiG-Berichte – Nr. 1298

**Daratumumab
(neu diagnostiziertes multiples
Myelom,
Stammzelltransplantation nicht
geeignet) –**

Addendum zum Auftrag A21-126

Addendum

Auftrag: A22-27
Version: 1.0
Stand: 24.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Addendum zum Auftrag A21-126

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.02.2022

Interne Auftragsnummer

A22-27

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

- Raphaela Gorris
- Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung,
NCT02252172

Keywords

Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone, Multiple Myeloma, Benefit Assessment,
NCT02252172

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Hintergrund der nachgereichten Auswertungen (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30)	2
2.1.1 Zeit bis zur ersten Verschlechterung	2
2.1.2 Zeit bis zur vom pU sogenannten „dauerhaften“ Verschlechterung (für die Nutzenbewertung zu bezeichnen als: bestätigte Verschlechterung unter Behandlung bis 16 Wochen nach Progression)	3
2.2 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	5

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.02.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-126 (Daratumumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der folgenden Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen [2,3] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4] beauftragt:

- patientenberichtete Endpunkte in den Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS; EORTC QLQ-C30):
 - Responderanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Einbezug des Todes aufgrund von Progression)
 - Responderanalysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung

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 Hintergrund der nachgereichten Auswertungen (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30)

Für die Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist, wurde die offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie MAIA eingeschlossen [1]. In dieser Studie wurde Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit der Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason (Lenalidomid + Dexamethason) verglichen.

Der pU hat in seinem Dossier [4] für die patientenberichteten Endpunkte zum Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, sowie zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, zum 3. Datenschnitt der Studie MAIA (19.02.2021) u. a. Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung vorgelegt, zu deren Operationalisierung im Dossier jedoch keine eindeutigen Angaben vorlagen [4]. In der Dossierbewertung wurden deshalb Ergebnisse zu diesen Endpunkten (mit einem Responsekriterium von ≥ 15 Punkten [EQ-5D VAS] bzw. ≥ 10 Punkten [EORTC QLQ-C30]) unter der Annahme herangezogen, dass es sich bei den Analysen um die Zeit bis zur ersten Verschlechterung handelt. Es blieb dabei zusätzlich unklar, ob analog zu den Angaben im statistischen Analyseplan der Tod wegen Krankheitsprogression als Ereignis in die Bewertungen einging.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [2,3] stellt der pU zum einen klar, dass es sich bei den im Dossier vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten jeweils um die Zeit bis zur ersten Verschlechterung handelt, die den Tod wegen Krankheitsprogression als Ereignis miteinbeziehen. Zum anderen reicht der pU zusätzliche Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung sowie der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für die genannten Endpunkte nach (Datenschnitt: 19.02.2021).

2.1.1 Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Bei den vom pU im Stellungnahmeverfahren eingereichten Analysen zu den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils EORTC QLQ-C30) handelt es sich um Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit einem Responsekriterium von ≥ 15 Punkten (EQ-5D VAS) bzw. ≥ 10 Punkten (EORTC QLQ-C30). Im Gegensatz zu den Auswertungen im Dossier, wird zum einen der Tod wegen Krankheitsprogression nicht als Ereignis für die Verschlechterung berücksichtigt und zum anderen gehen zusätzlich die Erhebungen nach Beginn einer Folgetherapie in die Auswertungen ein. Die nachgereichten Auswertungen und die Auswertungen in der Dossierbewertung A21-126 zeigen jedoch in der vorliegenden Datensituation dieselben Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Endpunktebene (beim Symptom

Schmerzen zeigt sich ein positiver Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich, bei 2 von 6 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich positive Effekte, jeweils mit dem Ausmaß gering). In der Gesamtschau ergibt sich somit keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A21-126 [1], die dort dargestellten Analysen sind somit weiterhin aussagekräftig und bewertungsrelevant.

2.1.2 Zeit bis zur vom pU sogenannten „dauerhaften“ Verschlechterung (für die Nutzenbewertung zu bezeichnen als: bestätigte Verschlechterung unter Behandlung bis 16 Wochen nach Progression)

Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) weitere Ereigniszeitanalysen vor. Diese sind operationalisiert als Zeit bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ um 10 Punkte (EORTC) bzw. 7, 10 oder 15 Punkte (EQ-5D VAS) ohne nachfolgende Verbesserung. Die Zeit bis zur „dauerhaften Verschlechterung“ ist dabei vom pU definiert als eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert im Vergleich zu Baseline, bei welcher das Responsekriterium (der Schwellenwert) in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt. Der pU legt 2 Analysen vor:

- Für die Analysen der Zeit bis zur vom pU sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ wurden Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Erhebung eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert aufwiesen, als Responder in die Analyse einbezogen.
- Für die Analysen der Zeit bis zur vom pU sogenannten „bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ wurden Patientinnen und Patienten, die nur zum Zeitpunkt der letzten Erhebung eine somit einmalige bzw. nicht bestätigte Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert aufwiesen, in der Zeit bis zur „bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert.

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde jeweils 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression abgebrochen (siehe dazu Dossierbewertung A21-126, Tabelle 8 [1]). Die Angaben zu den medianen Behandlungsdauern sowie zu den Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe dazu Dossierbewertung A21-126, Tabelle 10 [1]) zeigen, dass – besonders im Vergleichsarm – die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum Gesamtüberleben verkürzt ist. In der vorliegenden Datensituation ergibt sich somit zum einen das Problem, dass die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte nicht den gesamten Beobachtungszeitraum abdeckt (Abbruch der Beobachtung 16 Wochen nach der Krankheitsprogression). Es ist daher nicht sachgerecht, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Vielmehr handelt es sich hierbei nur um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.

Zum anderen liegen deutliche Unterschiede der medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vor. Beobachtungsdauern für die nachgereichten Analysen (Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) liegen zwar in der Stellungnahme des pU sowie in der Nachreichung nicht vor, jedoch ist von ähnlichen Unterschieden wie für die Analysen im Dossier auszugehen, d. h. von einer etwa doppelt so langen Beobachtungsdauer im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm. Des Weiteren liegen Kaplan-Meier-Kurven für die nachgereichten Auswertungen nicht vor. Da eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm (Behandlung mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason) potenziell schwerer zu erreichen ist als im kürzer beobachteten Vergleichsarm, wird in der vorliegenden Datensituation weiterhin die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen (siehe A21-126), diese Analyse ist in der vorliegenden Datensituation (deutliche Unterschiede der medianen Beobachtungszeiten) sinnvoll interpretierbar.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Daratumumab aus der Dossierbewertung A21-126 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Daratumumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-126 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
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>b. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A21-126 sind fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 03.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Janssen-Cilag GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1266: Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/744/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Janssen-Cilag GmbH. Nachreichung zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1266: Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/744/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Janssen-Cilag GmbH. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/744/#dossier>.