

I 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 gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.12.2023 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2018 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 22.03.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2022 aus. Auf Antrag des pU wurde durch den G-BA die Frist mit dem Beschluss vom 02.12.2021 zunächst bis zum 15.05.2023 und mit dem Beschluss vom 19.01.2023 ein weiteres Mal bis zum 01.12.2023 verlängert.

Die Befristung erfolgte, da die aus der Studie ALCYONE zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 12. Juni 2018 verfügbaren Daten, insbesondere zum Endpunkt Gesamtüberleben, als noch nicht abschließend bewertbar eingestuft wurden. Der finale Datenschnitt der Studie ALCYONE war zunächst für Ende 2021 geplant. Mit einem Amendment des Studienprotokolls wurde die finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben von 330 Ereignissen auf 382 Ereignisse erhöht und an dem ursprünglich geplanten Studienende 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten nicht mehr festgehalten. Für die Neubewertung nach Fristablauf wurde im Rahmen der Befristungsaufgaben gefordert, dass im Dossier zu allen patientenrelevanten Endpunkten die Ergebnisse der finalen Analyse der Studie ALCYONE vorgelegt werden. Darüber hinaus sollte eine Sensitivitätsanalyse mit Zensierung aller Patientinnen und Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt und im Dossier diskutiert werden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (im Folgenden Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem 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 + Bortezomib + Melphalan + Prednison

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason 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 ▪ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie^b)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU benennt alle Therapieoptionen entsprechend der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, allerdings zusätzlich auch Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Für die Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da der pU Evidenz gegenüber der vom G-BA genannten Option Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (im Folgenden Bortezomib + Melphalan + Prednison) vorlegt.

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

Der Studienpool für die Nutzenbewertung besteht aus den Studien ALCYONE und OCTANS. Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten bezüglich der Nichteignung einer ASZT für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe unten).

Studie ALCYONE

Die Studie ALCYONE ist eine laufende, multizentrische, offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison mit Bortezomib + Melphalan + Prednison bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet ist.

Gemäß Einschlusskriterien war für Patientinnen und Patienten eine ASZT nicht geeignet, wenn die Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder mindestens 65 Jahre alt waren. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS von 0 bis 2 aufweisen.

Insgesamt wurden 706 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 350 in den Interventionsarm, und 356 in den Vergleichsarm.

Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte in 6-Wochen-Zyklen. Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte dabei gemäß der Fachinformation von Daratumumab. Die Behandlung im Kontrollarm weicht jedoch hinsichtlich der Bortezomib-Gabe von dem in der Fachinformation von Bortezomib beschriebenen Schema ab. Die Gabe von Melphalan und Prednison erfolgte jeweils zulassungsgemäß.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Studie OCTANS

Bei der Studie OCTANS handelt sich um eine laufende, offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison mit Bortezomib + Melphalan + Prednison bei Patientinnen und Patienten im asiatisch-pazifischen Raum mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist. Die Definition der ASZT-Nichteignung in der Studie OCTANS entspricht der in der Studie ALCYONE (siehe oben). Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie OCTANS sowie die weiteren Studien- und Interventionscharakteristika entsprechen weitgehend denen der Studie ALCYONE.

Insgesamt wurden 220 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme randomisiert, 146 in den Interventionsarm und 74 in den Vergleichsarm.

Primärer Endpunkt der Studie ist das sehr gute partielle Ansprechen oder besser. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Datenschnitte

Der pU stellt im Dossier für beide Studien Ergebnisse zum jeweiligen finalen Datenschnitt dar (Studie ALCYONE: 31.05.2023; Studie OCTANS: 23.12.2022).

Unsicherheiten der Studien ALCYONE und OCTANS

Für die eingeschlossenen Studien ALCYONE und OCTANS bestehen Unsicherheiten. Diese und ihre Auswirkungen auf die Nutzenbewertung werden nachfolgend beschrieben.

ASZT-Eignung und ASZT-Verfügbarkeit

Gemäß Einschlusskriterien der Studien ALCYONE und OCTANS wurde für Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder die mindestens 65 Jahre alt waren, eine ASZT als nicht geeignet angesehen. Allerdings haben sich seit Beginn der beiden Studien die Kriterien zur Beurteilung der Eignung einer ASZT im Versorgungsalltag geändert. Eine obere Altersgrenze für die Durchführung einer ASZT ist schwer zu definieren. Vielmehr sind bei der Entscheidung patientenindividuelle Faktoren unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten und der Organfunktion zu berücksichtigen. Demzufolge ist es unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien für die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung nicht sachgerecht, eine Nichteignung einer ASZT für Patientinnen und Patienten allein aufgrund des Alters (≥ 65 Jahre) festzustellen, so wie es in den Studien ALCYONE und OCTANS gemacht wurde.

Neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation legt der pU daher für beide Studien auch Ergebnisse einer post hoc definierten Teilpopulation vor, die eine Annäherung an die Population darstellt, für die eine ASZT nicht geeignet (ASZT-Nichteignung) ist.

Diese Kriterien erfüllen in der Studie ALCYONE 543 (77 %) und in der Studie OCTANS 122 (55 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Sowohl für die Gesamtpopulationen als auch für die post hoc definierten Teilpopulationen ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die tatsächlich eine ASZT nicht geeignet gewesen wäre, unklar ist.

Neben der sich aus den Einschlusskriterien ergebenden Unsicherheit zur Nichteignung der ASZT für die Studienpopulationen der Studien ALCYONE und OCTANS, beschreibt der pU für die ausschließlich im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführte Studie OCTANS eine zusätzliche Unsicherheit im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: Der pU geht davon aus, dass insbesondere im chinesischen Versorgungskontext nicht alle Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT geeignet wäre, diese auch erhalten würden.

Vorgehen des pU und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Der pU beschreibt, dass sich für die oben beschriebene post hoc über das Merkmal ASZT-Nichteignung definierten Populationen und für die Gesamtpopulationen über alle Endpunkte hinweg konsistent vergleichbare Effektschätzungen ergeben und damit die Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie ALCYONE für die Nutzenbewertung gerechtfertigt sei.

Aufgrund der oben beschriebenen zusätzlichen Unsicherheit bezüglich des Versorgungskontextes insbesondere in China stellt er die Studie OCTANS jedoch nur ergänzend dar.

Gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts werden Studien, die ein Einschlusskriterium der interessierenden Fragestellung nicht vollständig erfüllen, dann für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn das Kriterium bei mindestens 80 % der interessierenden (Teil-)Population der Studie erfüllt ist. Unabhängig vom Erfüllungsgrad (mindestens 80 %, weniger als 80 %) können Situationen vorliegen, in denen geeignete Informationen über eine Effektmodifikation durch das betreffende Einschlusskriterium (Population bzw. Interventionen) vorhanden sind. In bestimmten Situationen muss über die Berücksichtigung der Studie anhand der Stärke der Effektmodifikation und dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen bzw. dem Grad der Abweichung der Interventionen entschieden werden. Im vorliegenden Fall umfasst die Teilpopulation „ASCT-Nichteignung“ der Studie ALCYONE bzw. OCTANS 77 % bzw. 55 % der Gesamtpopulation (gemittelt über beide Studien ca. 72 %), die Operationalisierung ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Es ist folglich auch denkbar, dass für mehr als 80 % der Gesamtpopulation der Studie ALCYONE sowie OCTANS entsprechend der Zielpopulation der Fragestellung eine ASZT nicht geeignet war. Zudem sind die Ergebnisse für die entscheidungsrelevanten Endpunkte zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ im Allgemeinen sehr ähnlich. Auch zeigt sich bei keinem relevanten Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ASZT-Nichteignung“ / „ASZT-Eignung“. Deshalb werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie ALCYONE sowie OCTANS, trotz der Unsicherheit in Bezug auf die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung, gemeinsam herangezogen.

Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Vergleichsarm beider Studien wurde Bortezomib in einer von der Fachinformation abweichenden Dosierung verabreicht. Die Nutzenbewertung erfolgt innerhalb der bestehenden Zulassung. Das in den Studien ALCYONE und OCTANS eingesetzte Bortezomib-Dosierungsschema wird allerdings in der vorliegenden Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Anwendung angesehen.

Zusammenfassende Einschätzung der Studien ALCYONE und OCTANS für die vorliegende Nutzenbewertung

In den Studien ALCYONE und OCTANS bestehen Unsicherheiten, die durch die abweichende Definition der Eignung einer ASZT zum Studienbeginn im Vergleich mit dem derzeitigen Versorgungskontext sowie durch die abweichende Bortezomib-Dosierung im Vergleichsarm zustande kommen. Zudem wurde die Studie OCTANS ausschließlich im asiatisch-pazifischen Raum und zum Großteil in China durchgeführt und es bestehen potenziell Unterschiede im

chinesischen Versorgungsalltag hinsichtlich der Durchführung einer ASZT im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext. Die Unsicherheiten stellen die Eignung der Studien ALCYONE und OCTANS sowie die Betrachtung der Gesamtpopulationen in der Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage, allerdings werden sie bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse

Aufgrund der ähnlichen Designs und Patientencharakteristika der Studien ALCYONE und OCTANS ist eine metaanalytische Zusammenfassung grundsätzlich möglich und sinnvoll. In der gepoolten Population der Gesamtpopulationen beider Studien liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die nach den oben genannten Kriterien eine ASZT nicht geeignet war, bei 72 %. Für die Nutzenbewertung werden die Gesamtpopulationen der Studien ALCYONE und OCTANS metaanalytisch zusammengefasst und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Mängel bei Folgetherapien

Gemäß aktueller S3-Leitlinie stehen für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom im 1. bis 3. Rezidiv verschiedene Wirkstoffe in unterschiedlichen Kombinationen zur Verfügung. Die Wahl der Therapie ist patientenindividuell zu treffen und hängt von krankheits-, patienten- und therapiespezifischen Faktoren ab. Daher werden meist alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert. Dennoch spricht die S3-Leitlinie einer Dreierkombinationstherapie mit 2 neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid bei multiplem Myelom im 1. Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, eine starke Empfehlung aus.

In den Studien ALCYONE und OCTANS hat in der 1. Folgetherapie ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten, die nicht der Leitlinienempfehlung entspricht. Dies betrifft insbesondere den Vergleichsarm, da dort aufgrund von einem früheren und häufigeren Progress ein deutlich größerer Anteil der Patientinnen und Patienten eine nicht leitliniengerechte Folgetherapie erhielt. Außerdem wurde in den Studien ALCYONE und OCTANS im Vergleichsarm bei einem im Vergleich zum heutigen Versorgungskontext sehr geringen Anteil und zum Teil erst in einer späteren Therapielinie Daratumumab eingesetzt, wohingegen im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten in der Erstlinie eine Daratumumab-basierte Therapie erhielten. In der Gesamtschau werden die beschriebenen Mängel bei den verabreichten Folgetherapien in den Studien ALCYONE und OCTANS als schwerwiegend eingeschätzt. Die gravierenden Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Alle zur Ableitung des Zusatznutzens geeigneten Ergebnisse weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird hauptsächlich wegen des geringen Einsatzes von Daratumumab bei den verabreichten Folgetherapien als hoch eingestuft.

Die Beobachtungsdauern aller anderen Endpunkte sind durch potenziell informative Gründe verkürzt und die Ergebnisse daher potenziell hoch verzerrt. Alle Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten bzw. Endpunkten mit subjektiver Endpunkterhebung wie die durch Fragebogen erhobenen Endpunkte, der übergeordnete Endpunkt Abbruch wegen UEs und das spezifische UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) haben auch wegen des unverblindeten Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkten können auf Einzelstudienbene maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich aufgrund der beschriebenen gravierenden Mängel bei den verabreichten Folgetherapien zusätzlich, dass der beobachtete Effekt nicht quantifizierbar ist. Bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ALCYONE und OCTANS sind damit grundsätzlich maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ableitbar. Aufgrund der oben beschriebenen Gründe, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext einschränken, ist die Aussagesicherheit allerdings reduziert. Insgesamt können bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ALCYONE und OCTANS somit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Metaanalyse zur ursprünglich geplanten finalen Analyse zum Gesamtüberleben nach 330 Ereignissen (maßgeblich für die Nutzenbewertung) als auch in der Metaanalyse zur finalen Analyse zum Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich für den Endpunkt Fatigue kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Es ergibt sich für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus ein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Spezifische UEs

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 der Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Periphere Neuropathie (schwere UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt periphere Neuropathie (schwere UEs) kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Gefäßkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Gefäßkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) zeigt sich in der Studie ALCYONE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sowie für den globalen Gesundheitsstatus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Diesen positiven Effekten stehen negative Effekte ausschließlich für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen entgegen: Für die spezifischen UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Gefäßkrankungen ergeben sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit einem geringen Ausmaß. Für das spezifische UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ist hingegen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaß zu verzeichnen. Die negativen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich maximal 30 Tagen). Hinzu kommt, dass weitere spezifische UEs nur anhand der Ergebnisse aus der Studie ALCYONE ausgewählt werden konnten. Es ist somit nicht auszuschließen, dass bei einer metanalytischen Zusammenfassung das Ausmaß der ausgewählten spezifischen UEs abweichen könnte.

Die negativen Effekte bei den spezifischen UEs stellen die positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtüberleben und globaler Gesundheitsstatus nicht gänzlich infrage. Der Zusatznutzen wird als nicht quantifizierbar eingestuft.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan+ Prednison.

Tabelle 3: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason 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 ▪ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie^b) 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie 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.