

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 (in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.11.2024 übermittelt.

Fragestellung

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^c bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lenalidomid
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>c. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie ist von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren.</p> <p>C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T: Thalidomid; V: Bortezomib</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (19.11.2024) am 26.11.2024 angepasst. Der pU bezieht sich bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier maßgeblich auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2018. Dabei sieht der pU eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifachkombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Diese Festlegung des pU stimmt aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Dossiereinreichung nicht mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA überein. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 26.11.2024. 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung identifiziert. Der pU identifiziert auf Basis seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT PERSEUS und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie PERSEUS ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie PERSEUS

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine laufende, offene RCT zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit einer Kombination aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, jeweils gefolgt von autologer Stammzelltransplantation sowie einer Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosistherapie und eine autologe Stammzelltransplantation angezeigt war. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 aufweisen.

In der Studie PERSEUS wurden insgesamt 709 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig dem Interventionsarm (N = 355) oder dem Vergleichsarm (N = 354) zugeteilt.

Die Studienbehandlung erfolgt unterteilt in die 3 Phasen Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Als Induktionstherapie erhalten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen für 4 Zyklen (je 28 Tage) eine Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Im Interventionsarm erfolgt die Behandlung zusätzlich in Kombination mit Daratumumab. Danach schließt sich daran eine Stammzellmobilisierung, eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan und eine autologe Stammzelltransplantation an. Auf die autologe Stammzelltransplantation folgt eine Konsolidierungstherapie (Wirkstoffkombination identisch zur Induktionsphase) mit 2 Zyklen (je 28 Tage) an. In der Erhaltungstherapie erfolgt die Gabe einer Kombinationstherapie aus Daratumumab + Lenalidomid im Interventionsarm bzw. einer Monotherapie mit Lenalidomid im Vergleichsarm in 28-tägigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten von nicht-akzeptabler Toxizität.

Die Behandlung mit Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Interventionsarm entsprach weitgehend der Fachinformation. Die im Vergleichsarm eingesetzte Wirkstoffkombination ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Primärer Endpunkt der Studie PERSEUS ist das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt

Der G-BA hat im Rahmen seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Induktionstherapie folgende Optionen festgelegt:

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie) oder
- Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason

Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason entspricht somit nicht der Festlegung von G-BA.

Für die Konsolidierungstherapie hat der G-BA in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason festgelegt, und zwar nur, sofern diese Kombination bereits in der Induktionstherapie eingesetzt wurde. Davon abweichend wurde im Vergleichsarm der Studie PERSEUS, eine Konsolidierungstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason verabreicht. Dies entspricht somit ebenfalls nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Insgesamt entspricht die in der Studie durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Die Studie PERSEUS ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA somit nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Tabelle 3: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + 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 geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^c bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lenalidomid 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>c. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie ist von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren.</p> <p>C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T: Thalidomid; V: Bortezomib</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.