

## 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 Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.02.2020 übermittelt.

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>b</sup>, gefolgt von</li> <li>▪ einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von</li> <li>▪ einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Bezüglich der Induktionstherapie besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason. Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und gibt an Daten für einen Vergleich gegenüber Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason zu zeigen.

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 des pU**

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason die RCT CASSIOPEIA heran. Diese Studie eignet sich nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies ist im Folgenden erläutert:

Die Behandlungsphase der Studie CASSIOPEIA umfasst 2 Teile:

- Teil 1 – Induktionstherapie mit 4 Zyklen à 28 Tage Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) bzw. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd), Hochdosistherapie mit anschließender ASZT, Konsolidierungstherapie mit weiteren 2 Zyklen D-VTd bzw. VTd.
- Teil 2 – Erhaltungstherapie mit Daratumumab bzw. Beobachtung ohne Therapie

In Teil 1 der Studie CASSIOPEIA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einschließlich der ASZT im Vergleichsarm umgesetzt. Teil 1 der Studie eignet sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens, da dieser nicht die vollständige Erstlinientherapie darstellt. Die Erhaltungstherapie ist Gegenstand des Teil 2 der Studie. Hier wird nach einer erneuten Randomisierung der Patientinnen und Patienten Daratumumab in Monotherapie eingesetzt bzw. die Patientinnen und Patienten ohne Therapie beobachtet. Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme aus Teil 1 erhalten somit im Teil 2 der Studie entweder Daratumumab oder keine weitere Behandlung. In der Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid somit nicht umgesetzt, zudem ist die ursprüngliche randomisierte Zuteilung durch die erneute Randomisierung nicht mehr erhalten. Teil 2 der Studie eignet sich daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in der Erhaltungstherapie.

### **Ergebnisse**

Für die Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT geeignet ist, hat der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **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 Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason.

Tabelle 3: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>c</sup>, gefolgt von</li> <li>▪ einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von</li> <li>▪ einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie CASSIOPEIA wurden nur Patientinnen und Patienten bis maximal 65 Jahren eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten über 65 Jahre übertragen werden können.</p> <p>c. Bezüglich der Induktionstherapie besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich einen geeigneten Komparator dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason. Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.