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 18.08.2025 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 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen 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 + Lenalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	▪ **Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason** oder ▪ 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 ▪ **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])
a. Dargestellt ist 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 gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert. b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und benennt in Modul 3 A und Modul 4 A alle Therapieoptionen, berücksichtigt aber bei den Einschlusskriterien nicht die Option Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. Der pU begründet sein Vorgehen im Dossier nicht, legt aber Daten für den Vergleich mit Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (im Folgenden Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) vor. Das Vorgehen des pU hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere relevante Studie identifiziert wurde.

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 der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die Studie CEPHEUS. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Nichteignung einer ASZT für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (siehe nachfolgend).

Studie CEPHEUS

Die Studie CEPHEUS ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet ist oder für die eine Hochdosistherapie mit nachfolgender ASZT geeignet ist, diese aber abgelehnt haben. Gemäß Einschlusskriterien war für Patientinnen und Patienten eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet, wenn diese ≥ 65 Jahre waren oder < 65 Jahre und gleichzeitig relevante Komorbiditäten aufwiesen. Ein Einschluss aufgrund von Ablehnung einer Hochdosistherapie mit nachfolgender ASZT war dementsprechend nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ohne relevante Komorbiditäten möglich. Zudem mussten Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performances Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen. Insgesamt wurden 395 Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme randomisiert, 197 in den Interventionsarm und 198 in den Vergleichsarm.

Die Studie CEPHEUS gliedert sich in 2 Behandlungsphasen. In den Zyklen 1 bis 8 (Zykluslänge 21 Tage) wurden die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mit Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason und im Vergleichsarm mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason behandelt. Anschließend wurde ab Zyklus 9 (Zykluslänge 28 Tage) Bortezomib als Bestandteil der Studienmedikation in beiden Behandlungsarmen abgesetzt und die Patientinnen und Patienten setzten die Behandlung mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason bzw. Lenalidomid + Dexamethason fort.

Die Behandlung im Interventionsarm bzw. im Vergleichsarm erfolgte gemäß Fachinformationen. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression gemäß International Myeloma Working Group(IMWG)-Kriterien oder inakzeptabler Toxizität. Bei Abbruch irgendeiner Komponente des Behandlungsschemas, konnte eine Weiterbehandlung mit den jeweils übrigen Komponenten erfolgen.

Primärer Endpunkt in der Studie CEPHEUS ist die minimale Resterkrankung(MRD)-Negativitätsrate (basierend auf dem Schwellenwert 10^{-5} an malignen Plasmazellen im Knochenmark). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der

Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt vom 07.05.2024 zur finalen Analyse zum PFS herangezogen.

Unsicherheiten der Studie CEPHEUS – Nichteignung der Studienpopulation für eine ASZT fraglich

Vorgehen des pU

Gemäß Einschlusskriterien der Studie CEPHEUS wurde für Patientinnen und Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren oder jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig relevante Komorbiditäten aufwiesen, eine Hochdosistherapie mit ASZT als nicht geeignet angesehen. Zudem wurden auch Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre, für die eine Hochdosistherapie mit ASZT zwar geeignet war, diese aber von der Patientin bzw. dem Patienten abgelehnt wurde, eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die eine ASZT ablehnen, für die eine ASZT aber grundsätzlich infrage kommt, sind gemäß Europäischer Arzneimittel-Agentur (EMA) nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets. Des Weiteren eignet sich gemäß aktuell gültiger Leitlinienempfehlungen das Kriterium Alter allein nicht, um die Nichteignung für eine ASZT festzustellen. Wichtiger als das chronologische Alter wird aktuell das biologische Alter bei gutem Allgemeinzustand zur Beurteilung der Eignung für eine ASZT eingeschätzt. Eine obere Altersgrenze für die Durchführung einer ASZT ist schwer zu definieren. Vielmehr sind bei der Therapieentscheidung patientenindividuelle Faktoren unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten, der funktionelle Status sowie die soziale Einbindung zu berücksichtigen. Demzufolge ist es für die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung nicht sachgerecht, eine Nichteignung einer ASZT für Patientinnen und Patienten allein aufgrund des Alters festzustellen, so wie es gemäß der Einschlusskriterien der Studie CEPHEUS bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre erfolgte. Gemäß elektronischem Erhebungsbogen (eCRF) erfolgte für alle Patientinnen und Patienten jünger als 70 Jahre in der Studie CEPHEUS jedoch zusätzlich eine patientenindividuelle Einschätzung der ASZT-Eignung bzw. ASZT-Nichteignung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt.

Der pU adressiert in Modul 4 A die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung der Studie CEPHEUS zur Abbildung der zu bewertenden Population und stellt als Annäherung an eine Population, für die eine ASZT nicht geeignet ist, post hoc Auswertungen für die Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ dar. Diese Teilpopulation umfasst folgende Patientinnen und Patienten:

- Alter < 70 Jahre, für die eine ASZT nach Einschätzung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt nicht geeignet ist
- Alter ≥ 70 Jahre

Diese Kriterien erfüllen in der Studie CEPHEUS 73 % (289 von 395) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation.

Der pU legt in Modul 4 A zudem post hoc Auswertungen zur Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ in Form von Subgruppenanalysen basierend auf der zuvor beschriebenen Teilpopulation vor. Die Operationalisierung für die Nichteignung für eine ASZT gemäß EMA-Kriterien umfasst folgende Patientinnen und Patienten:

- Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten
- Alter 65 bis 69 Jahre mit ECOG-PS = 2
- Alter ≥ 70 Jahre

Diese Kriterien erfüllen 79 % (227 von 289) der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“.

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU in Modul 4 A die Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ heran.

Bewertung des Vorgehens des pU und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Die Bildung der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ durch Ausschluss der Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT geeignet ist (27 % der Gesamtpopulation, bestehend aus Patientinnen und Patienten, die eine ASZT abgelehnt haben), sowie darauf aufbauend die Bildung der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ durch den pU ist nachvollziehbar. Hierdurch wird eine Annäherung an die für die Nutzenbewertung relevante Population der Fragestellung erreicht. Allerdings bestehen in beiden Teilpopulationen Unsicherheiten, die im Folgenden beschrieben werden.

Für alle Patientinnen und Patienten, die jünger als 70 Jahre waren, erfolgte in der Studie CEPHEUS eine patientenindividuelle Einschätzung der ASZT-Eignung bzw. ASZT-Nichteignung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt. Eine solche patientenindividuelle Einschätzung erfolgte somit nur für 24 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“. Die patientenindividuelle Einschätzung wurde für Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre nicht vorgenommen (76 % der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“) und entsprechende Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln. Somit ergibt sich die Unsicherheit, dass der genaue Anteil der Patientinnen und Patienten in dieser Teilpopulation, für die tatsächlich patientenindividuell eine ASZT nicht geeignet gewesen wäre, unklar ist.

Ergänzend zur Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ legt der pU Auswertungen zur Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ in Form von Subgruppenanalysen vor. Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass der Vergleich der Patientencharakteristika sowie der Analysen zwischen den Populationen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede ergebe.

Diese Einschätzung ist sachgerecht. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Ergebnisse zwischen der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ und der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ für die entscheidungsrelevanten Endpunkte im Allgemeinen sehr ähnlich sind. Zum anderen zeigen sich keine konsistenten und relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „ASZT-Nichteignung“ / „ASZT-Eignung“ (vom pU dargestellte Subgruppen: „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ vs. „ASZT-geeignet gemäß EMA-Kriterien“ [Patientinnen und Patienten im Alter von 65 bis 69 Jahren mit ECOG-PS von 0 oder 1]).

Da der Unterschied zwischen der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ und der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet gemäß EMA-Kriterien“ allein auf Patientinnen und Patienten beruht, die eine patientenindividuelle Einschätzung bezüglich der ASZT-Nichteignung erhalten haben (65- bis 69-Jährige mit ECOG 0 bis 1 in der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“), stellt die Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ insgesamt eine bessere Annäherung an die Zielpopulation dar. Da sich zwischen den Teilpopulationen zudem vergleichbare Ergebnisse zeigen, werden die Ergebnisse der Teilpopulation „ASZT-ungeeignet“ für die vorliegende Nutzenbewertung analog zum Vorgehen des pU herangezogen. Allerdings ist diese Teilpopulation weiterhin mit Unsicherheit behaftet (siehe vorherige Ausführungen). Diese Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller Endpunkte wird als hoch bewertet.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der ASZT-Nichteignung der eingeschlossenen relevanten Teilpopulation reduziert. Auf Basis der Ergebnisse der Studie CEPHEUS können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

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

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Verstopfung

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

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-Multiple Myeloma 20 [MY20])

Krankheitssymptome und Nebenwirkungen

Für die Endpunkte Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

EORTC QLQ-MY20

Für die Endpunkte Zukunftsperspektive und Körperbild zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs und Abbruch wegen UEs

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

Periphere Neuropathie (schwere UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden 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 + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Es zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und 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 nicht geeignet ist	▪ **Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason** oder ▪ 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 ▪ **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])	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist 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 gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert.
b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.