

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10578 Berlin

24. Juli 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Daratumumab
(Neubewertung nach Ablauf der Befristung)**

**veröffentlicht am 1. Juli 2022
Vorgangsnummer 202-04-01-D-812
IQWiG Bericht Nr. 1377**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Daratumumab (Darzalex®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese erneute, frühe Nutzenbewertung von Daratumumab (Darzelex®) wird nach Ablauf der im Februar 2018 festgelegten Befristung durchgeführt. Hier geht es um die Indikation von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten (Pat.) mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. Jetzt liegen Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Bortezomib / pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Bortezomib / Dexamethason oder Lenalidomid / Dexamethason oder Elotuzumab / Lenalidomid / Dexamethason oder Carfilzomib / Lenalidomid / Dexamethason oder Carfilzomib / Dexamethason	beträchtlich	Beleg	ISS Stadium II und III	beträchtlich	Beleg
				ISS Stadium I	gering	Beleg

Unsere Anmerkungen sind:

- Für diese Neubewertung liegen die Ergebnisse der finalen Datenschnitte für die beiden multizentrischen, randomisierten Phase III-Zulassungsstudien zur Kombination von Daratumumab mit Bortezomib/Dexamethason (CASTOR-Studie) bzw. Lenalidomid/Dexamethason (POLLUX-Studie) vor. Beide Studien sind vollumfänglich als Basis der frühen Nutzenbewertung geeignet.
- Der finale Datenschnitt bestätigt, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu einer Steigerung der Remissionsrate und der Rate tiefer Remissionen sowie zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit führte. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit war konsistent trotz der Vielfalt der zwischenzeitlich zugänglichen Postprogressionstherapien. Der Einfluss von Daratumumab wird durch die hohe Crossover-Rate in den beiden Zulassungsstudien möglicherweise unterschätzt.
- Die Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 betreffen vor allem das Blutbild sowie das Infektionsrisiko.
- Der IQWiG-Bericht enthält zwei kritische Punkte:
 - Es wird zusätzlich die in China durchgeführte LEPUS-Studie aufgeführt. Sie unterscheidet sich allerdings vor allem bei den Vortherapien deutlich von der CASTOR-Studie.
 - Das im IQWiG-Bericht identifizierte, höhere Nebenwirkungsrisiko für Pat. im ISS-Stadium I bedarf der Überprüfung des Zeitpunktes der Stadieneinteilung, der Bestätigung durch eine biologische Rationale, der klinischen Gewichtung aufgrund des Fehlens eines Einflusses auf die Rate von SUE bzw. von Hospitalisierungen, sowie weiterer Daten aus anderen Studien mit Anti-CD38-Antikörpern.

Die finalen Datenschnitte bestätigen die hohe und nachhaltige Wirksamkeit von Daratumumab in der Kombinationstherapie von Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom. Zwischenzeitlich wird Daratumumab auch in der Erstlinientherapie eingesetzt.

2. Einleitung

Das Krankheitsbild des Multiplen Myeloms (MM) hat sich seit unserer Stellungnahme vom Dezember 2017 nicht grundlegend geändert [1, 2]. Geändert hat sich die bildgebende Diagnostik mit zunehmendem Einsatz von MRT und PET. Dies führt zu einer früheren Identifikation von Pat. mit Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf und morbiditätsträchtigen Osteolysen.

Geändert hat sich auch die systemische Therapie. In den letzten 5 Jahren wurden zahlreiche, weitere, neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2].

3. Stand des Wissens

Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit bei guter Lebensqualität.

Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD38. CD38 ist auf allen Plasmazellen und auf vielen anderen hämatopoetischen Zellen nachweisbar. Das Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Daratumumab bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Ansprechrate ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
Dossier	CASTOR	Bortezomib, Dexamethason	Bortezomib, Dexamethason, Daratumumab	498	27,5 vs 60,2 p < 0,0001	7,06 vs 16,72 0,31 ⁶ p < 0,0001	38,51 vs 49,58 0,74 ⁶ p = 0,0075
Dossier	POLLUX	Lenalidomid, Dexamethason	Lenalidomid, Dexamethason, Daratumumab	569	48,1 vs 79,7 p < 0,0001	17,51 vs 45,80 0,47 ⁶ p < 0,0001	51,84 vs 67,58 0,73 ⁶ p = 0,0044

¹ N – Anzahl Pat.; ² RR – ≥VGPR (very good partial remission); ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ n. e. – nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Daratumumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend dem Stand des Wissens. Pegyliertes, liposomales Doxorubicin wird allerdings regelhaft aufgrund der geringeren Wirksamkeit und der erhöhten Nebenwirkungsrate nicht in der Zweitlinientherapie empfohlen und eingesetzt.

Insgesamt hat sich das „Gefüge“ der Empfehlungen beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom durch die Integration von Daratumumab in die Erstlinientherapie geändert. Wir gehen hier von der Situation aus, dass die Pat. Daratumumab nicht bereits in der Erstlinientherapie erhalten haben.

4. 2. Studien

Grundlage der Neubewertung für die Kombinationstherapie Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason ist CASTOR, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 498 Pat. mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom. Der finale Datenschnitt erfolgt am 28. Juni 2021.

Grundlage der frühen Nutzenbewertung für die Kombinationstherapie Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason ist POLLUX, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 569 Pat. mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom. Der finale Datenschnitt erfolgt am 30. September 2021.

Die Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3-5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.

Sowohl in CASTOR als auch in POLLUX wurde die Gesamtüberlebenszeit durch Daratumumab signifikant verlängert. Der Verlauf der Überlebenskurven zeigt eine frühe Trennung und einen nachhaltigen Unterschied zugunsten von Daratumumab.

Allerdings war Crossover (Switching) in den beiden Zulassungsstudien erlaubt und wurde intensiv genutzt (CASTOR 43%, POLLUX 53%).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch Daratumumab sowohl in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason als auch mit Lenalidomid / Dexamethason signifikant verlängert. Die Hazard Ratios von 0,33 bzw. 0,47 sind beeindruckend.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Kombinationstherapien

Die Rate mindestens sehr guter, partieller Remissionen lag bei 60,2 bzw. 79,7%. Auch die zwischenzeitlich publizierten Daten der Bestimmung von minimaler Resterkrankung (MRD) bestätigen die Wirksamkeit. Erreicht wurde in CASTOR eine MRD-Rate von 15,2% (vs 1,6 im Kontrollarm) und von 32,5% (versus 6,7% im Kontrollarm) []. Die Raten liegen etwas höher als in der frühen Nutzenbewertung von 2017.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC-QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigten sich in den meisten Kategorien keine signifikanten Unterschiede zwischen den

Studienarmen. Ausnahme ist der Endpunkt Soziale Funktion. Hier hatte sich in der frühen Nutzenbewertung in POLLUX ein Vorteil zugunsten von Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason gegenüber dem Kontrollarm gezeigt.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Kombinationstherapien

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die signifikant häufiger im Daratumumab-Arm auftraten waren vor allem

CASTOR Thrombozytopenie (46,1%), Neutropenie (13,6%), Hypertonie (7,4%);

POLLUX Neutropenie (57,6%), Anämie (19,8%), Pneumonie (17,3%), Diarrhoe (10,2%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Das IQWiG identifiziert zusätzlich die in China durchgeführte, randomisierte Studie LEPUS. In LEPUS wurde vorbehandelte Pat. zu Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason vs Bortezomib / Dexamethason randomisiert. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Daratumumab-Arms. LEPUS unterscheidet sich von CASTOR vor allem in der Charakterisierung der eingeschlossenen Pat. Über 70% der Pat. hatten mehr als eine Vortherapie erhalten, gegenüber 52,8% der Pat. in CASTOR. Auch hatten nur 20% eine autologe SZT erhalten, gegenüber 61,4% in CASTOR. Dazu kommt, dass Thalidomid in China früh und höherdosiert als in anderen Ländern eingesetzt wurde.

Das IQWiG identifiziert eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium dahingehend, dass Pat. im Stadium I einen höheren Schaden durch die Therapie mit Daratumumab haben. Kritische Anmerkungen sind:

- ISS-Stadium: Wann wurde das ISS-Stadium bestimmt, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses? Wurde das ISS-Stadium zentral bestimmt?
- SUE: Die erhöhte UE-Rate hat keinen Einfluss auf die Rate der SUE und der Hospitalisierungen wegen schwerer unerwünschter Ereignisse.
- Rationale: Es fehlen Daten aus anderen Studien zur Wirksamkeit von Anti-CD38-Antikörpern, um den Wert der aktuellen Beobachtung des IQWiG-Berichtes zu validieren.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Daratumumab war der erste Anti-CD38 Antikörper in der Onkologie. Das therapeutische Konzept ist schlüssig, da die hohe Expression von CD38 ein Charakteristikum von Plasmazellen und des Multiplen Myeloms ist.

Der finale Datenschnitt zur Wirksamkeit und zum Wert der Kombinationstherapien Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason und Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason bestätigt die vorherigen Daten. In beiden Kombinationen führte Daratumumab zu tieferen Remissionen, zur längeren progressionsfreien und zur längeren Gesamtüberlebenszeit.

Die im IQWiG-Bericht gemachte Beobachtung einer relativen Nebenwirkungsrate bei Pat. im Stadium I ist interessant und bedarf der Bestätigung in anderen Studien mit Einsatz von Anti-CD38-Antikörpern. Durch die Veränderung der Klassifikation mit Einsatz sensitiverer Bildgebung hat diese Beobachtung derzeit keinen Einfluss auf die aktuellen Behandlungsempfehlungen.

6. Literatur

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
3. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 375:754-766, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038)
4. Dimopoulos M, Oriol H, Nahi H et al.: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma N Engl J Med 375:1319-1331, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607751](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751)
5. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T et al.: Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. J Clin Oncol 39:1139-1149, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.01814](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01814)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Monika Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg), PD Dr. Nicole Skoetz (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.