

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

23. Januar 2019

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

Daratumumab (neue Indikationen, Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze)

veröffentlicht am 2. Januar 2019
Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403
IQWiG Bericht Nr. 698

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. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zu Daratumumab (Darzalex®) ist die erste frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms. Daratumumab hat einen Orphan-Drug-Status, aber die AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von 50 Mio EUR für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status überschritten. Daratumumab ist jetzt neu zugelassen zur Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison bei Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	nach Maßgabe des behandelnden Arztes	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt

Legende: n.q. – nicht quantifizierbar, pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Nutzenbewertung der Daratumumab-Kombinationstherapie liegen Daten einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination von Daratumumab Bortezomib/Melphalan/Prednison (D-VMP) gegenüber VMP vor.
- Die Studienpopulation ist repräsentativ für eine nicht für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation geeignete Kohorte.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen.
- Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führt zu einer Steigerung der Rate tiefer Remissionen, der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist bemerkenswert angesichts der Vielfalt von heute zugänglichen Postprogressionstherapien, die den Effekt der ersten Therapie auf das Gesamtüberleben reduzieren können.
- Die Lebensqualität ist in den Daratumumab- und in den Kontrollarmen etwa gleich. Fatigue tritt im Daratumumab-Arm selten auf.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wird durch die Kombination mit Daratumumab nicht wesentlich geändert. Pneumonien treten häufiger auf, periphere sensorische Neuropathien sind seltener.

Die Kombination der Standarderstlinientherapie VMP mit Daratumumab verbessert die Prognose der Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Diese Kombination ist möglicherweise zurzeit die wirksamste Erstlinientherapie in dieser Patientengruppe.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Obwohl formal eine einzige Erkrankung, ist das Multiple Myelom genetisch und klinisch sehr heterogen. Das pathogenetische Konzept basiert auf einem mehrstufigen und hierarchischen Prozess. Klinische Vorstufen des Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende (smouldering) Myelom. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen [1].

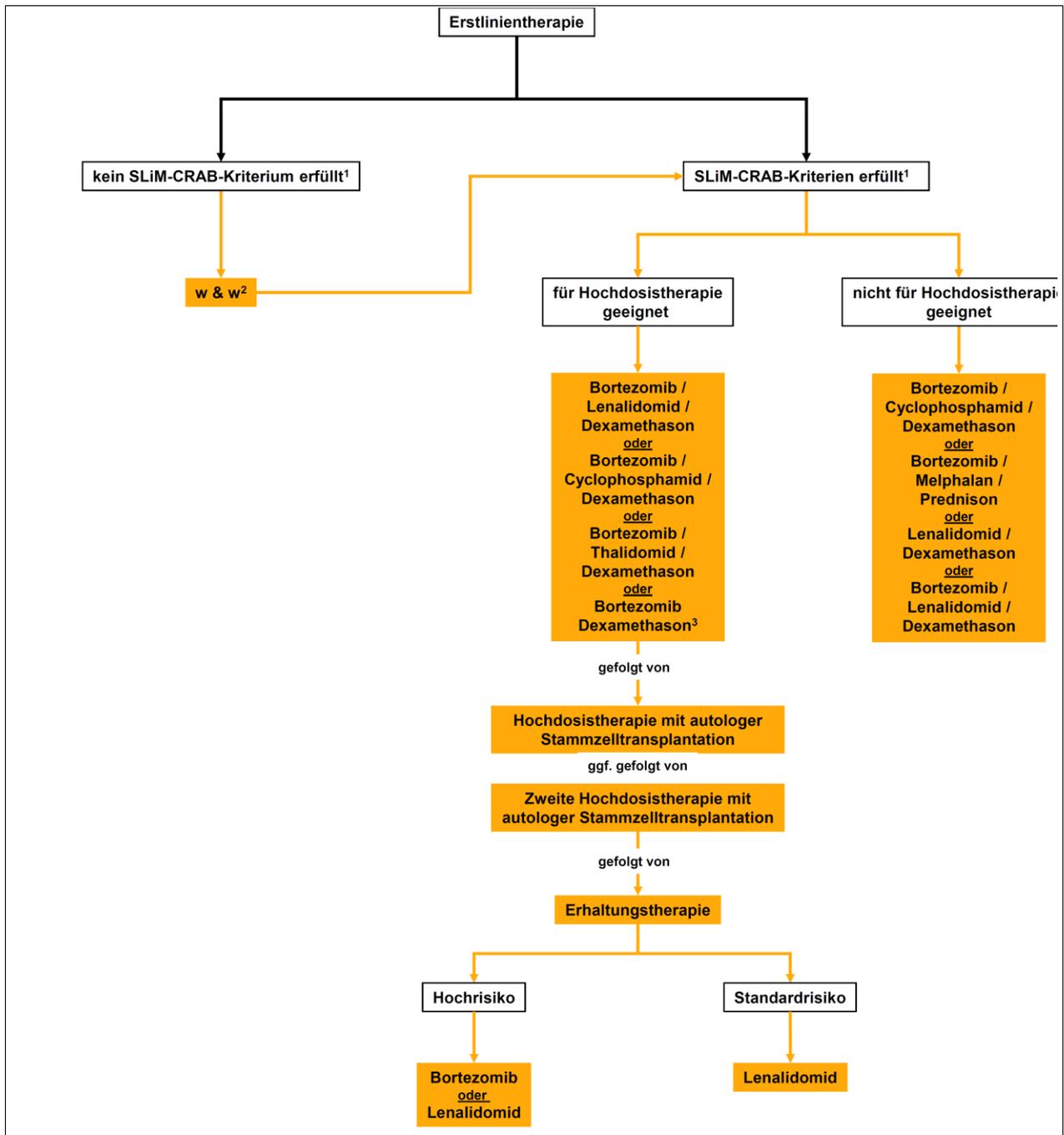
Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre. In allen Altersgruppen liegt die Erkrankungsrate von Männern über der von Frauen.

3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Patienten mit Multiplem Myelom nicht mehr nur bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) sondern nun auch bei Vorliegen der sog. SLiM-CRAB Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.

Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten 15 Jahren grundlegend gewandelt. Weiterhin spielt die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine wichtige Rolle. Deshalb orientiert sich der Algorithmus für die Erstlinientherapie an der Eignung der Patienten für eine Hochdosistherapie. Bei nicht für eine Transplantation geeigneten Patienten wird eine Erstlinientherapie eingeleitet. Ein Therapie - Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Therapie - Algorithmus bei Erstdiagnose



¹ symptomatisch, siehe Kapitel 6.1; ² w&w - watch and wait: abwartendes Verhalten; ³ die Wirksamkeit von Bortezomib/Dexamethason ist niedriger als die Wirksamkeit der Dreifachkombinationen; ⁴ bei Patienten mit Risikofaktoren, siehe Kapitel 6.1.1.1.2.;

Bei Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, kann in der Erstlinientherapie auch das stammzelltoxische Melphalan eingesetzt werden. Kombinationen aus drei Arzneimitteln unter Verwendung eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und Dexamethason sind Zweifachkombinationen überlegen und daher bei Patienten im guten Allgemeinzustand zu empfehlen.

Da nur wenige der neueren Schemata direkt miteinander verglichen wurden, werden diese gleichberechtigt empfohlen.

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. Der Anti-CD38 Antikörper CD38 war bisher zugelassen ab der Drittlinientherapie zur Monotherapie von Patienten nach Vorbehandlung mit Proteasomen-Inhibitoren und Immunmodulatoren sowie ab der Zweitlinientherapie in Kombination mit Bortezomib oder Lenalidomid.

Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥VGPR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
Mateos, 2018 [3], Dossier	ALCYONE	Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison + Daratumumab, gefolgt von zeitlich unbefristeter Daratumumab-Erhaltung	706	51,9 vs 75,7 1,46 p < 0,0001	19,1 vs n. e. 0,43 p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,68 p = 0.0234

¹ N – Anzahl Patienten; ² VGPR – Very Good Partial Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten, in %; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Daratumumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaft [1]. Geeignete Kombinationstherapien sind:

- Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason
- Bortezomib / Melphalan / Prednison (modifiziertes sog. VISTA-Protokoll mit einmal/Woche appliziertem Bortezomib als Grundlage des experimentellen und des Vergleichsarms der Zulassungsstudie)
- Lenalidomid / Dexamethason, kontinuierlich gegeben
- Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ALCYONE, eine internationale, randomisierte, offene, multi-zentrische Phase-III-Studie bei 706 Patienten mit neudiagnostiziertem, therapiebedürftigem Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet waren. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Studien wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit wurde in der Zulassungsstudie noch nicht erreicht. Mit Datenschnitt vom 12. Juni 2018 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Daratumumab-Arms (HR 0,69; p = 0,0234).

Aufgrund der Vielzahl von wirksamen Arzneimitteln im Progress nach der Erstlinientherapie ist eine weit-Bewertung der Überlebenszeit erst nach 5-10 Jahren möglich. Dafür ist eine langfristige, sorgfältige Dokumentation der Postprogressionstherapie erforderlich.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit wird durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio zum Datenschnitt vom 12. Juni 2018 liegt bei 0,43. In diesem Rahmen wurde auch eine Analyse des sog. "PFS2" vorgelegt, d.h., des Intervalls zwischen Randomisierung und Progress nach Therapie im ersten Krankheitsrezidiv. Nach 36 Monaten liegt die Rate der progressionsfreien Patienten unter D-VMP -> Daratumumab bei 77%, die Rate nach VMP bei 58% (HR 0,59).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (VGPR) lag bei 75,7%, die Rate stringenter kompletter Remissionen (sCR) bei 22,3%, jeweils signifikant besser als im Vergleichsarm. Die Rate MRD (Minimal Residual Disease)-negativer Patienten lag unter D-VMP bei 34,3% versus 11,8% im VMP-Arm.

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

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC-QLQ-C30 und mittels des generischen EQ-5D VAS-Fragebogens erfasst. Dabei zeigten sich in den meisten Kategorien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ausnahme ist der Endpunkt Fatigue, bei dem sich signifikante Unterschiede zugunsten des Daratumumab-Arms zeigten.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Daratumumab-Arm auftraten waren Infektionen (23,1%), vor allem Pneumonien (11,3%), und infusionsassoziierte Reaktionen (4,9%).

Andere Nebenwirkungen der Kombinationstherapie, z. B. Hämato- oder Neurotoxizität, wurden durch Daratumumab nicht verstärkt.

Neurotoxizität ist eine limitierende, für die Patienten sehr belastende Nebenwirkung von Bortezomib. Durch den Wechsel von der früher üblichen intravenösen auf die subkutane Gabe tritt diese Nebenwirkung seltener auf, im Kontrollarm aber noch bei 4,0% der Patienten im CTCAE Grad 3/4. In der Kombinationstherapie mit Daratumumab wurde die Rate peripherer sensorischer Neuropathien auf 1,4% gesenkt.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wird weiterhin von der IQWiG-Methodik nicht erfasst. Das ist inhaltlich nicht nachvollziehbar. Die Reduktion der Neuropathie wird nicht angemessen bewertet. Die subjektive Belastung der Patienten ist oft größer als in der CTCAE-Klassifizierung abgebildet.

Die in der letzten Bewertung von Daratumumab im IQWiG-Bericht geforderte, geschlechtsspezifische Differenzierung des Zusatznutzens von Daratumumab (*erheblich* für Frauen, *nicht belegt* bei Männern) wird im jetzigen Bericht nicht wiederholt, auch nicht thematisiert.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Daratumumab ist 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. In den späteren Therapielinien hat Daratumumab in Mono- und vor allem in den Kombinationstherapien durch die tiefen Remissionen, den hohen Hazard Ratio beim progressionsfreien Überleben und die signifikante Verlängerung der Überlebenszeit beeindruckt [4, 5, 6, 7].

Jetzt ist Daratumumab in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms angekommen. Bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, bestätigt Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison seine hohe Wirksamkeit. Die Verlängerung der Überlebenszeit im dritten Datenschnitt ist statistisch signifikant. Das ist überzeugend, beim Multiplen Myelom mit der Fülle wirksamer Arzneimittel in der Zweit- und Drittlinientherapie nicht selbstverständlich. Aus klinischer Sicht stellt allein die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit in Kombination mit dem direkt patientenrelevanten Nutzen der Reduktion der krankheitsassoziierten Fatigue bereits einen quantifizierbaren Zusatznutzen dar.

Formal sind zwei methodische Aspekte zu diskutieren:

1. Studienpopulation

In Deutschland besteht ein umfangreiches Netzwerk von erfahrenen Zentren für die autologe Stammzelltransplantation. Deshalb wird auch älteren Patienten mit geringer Komorbidität diese Therapieoption mit der Chance zur Verlängerung der Überlebenszeit angeboten. Bei Durchsicht der Studienunterlagen von ALCYONE ist der Anteil der Patienten unter 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder einem Alter zwischen 65 und 69 Jahren mit einem ECOG-PS von 2 oder Alter von 70 Jahren und älter repräsentativ für diese, nicht für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation geeignete Kohorte.

2. VMP - Dosierung

Seit der Publikation des VMP-Regimes vor mehr als 10 Jahren hat sich die optimale Applikation dieses Therapieprotokolls weiterentwickelt. Ein gewisses Problem stellt dar, dass in der Praxisrealität ein einheitliches Dosierungsschema für VMP, welches in beiden Studienarmen das Grundgerüst bildet, nicht angewendet wird. Insbesondere kommt in der Regel vor allem nicht das zugelassene VISTA-Regime zum Einsatz [8]. Aus den Zusatzanalysen der VISTA-Studie ist bekannt, dass die kumulative *Dosis* eine entscheidende Größe in Bezug auf Ansprechen und Therapieergebnisse ist [9]. In der ALCYONE-Studie betrug die mediane kumulative Dosis für Bortezomib 46,89 mg/m² im D-VMP-Arm und 42,17 mg/m² im VMP-Arm verglichen mit 38,5 mg/m² Bortezomib in der VISTA Studie. Wie auch bei anderen Regimen hat sich seit Zulassung von VMP, basierend auf Ergebnissen weiterer Phase 3-Studien und Erfahrungen im Alltag, der Behandlungsstandard zu einer einmal wöchentlichen Gabe von Bortezomib entwickelt. Damit wird das Risiko belastender Nebenwirkungen wie der sensorischen Polyneuropathie weiter reduziert.

In einer aktuellen, methodisch aufwändigen Meta-Analyse wurden die verschiedenen Erstlinientherapien direkt und indirekt gegen den Komparator Dexamethason verglichen [10]. In dieser Analyse ist die Kombination von Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednison die zurzeit wirksamste Erstlinientherapie für diese Patienten mit Multiplem Myelom.

6. Literatur

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>

2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014.
3. Mateos EM, Dimopoulos MA, Cavo M et al.: Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 378:518-528, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714678](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678)
4. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP et al.: Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 373:1207-1219, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1506348](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506348)
5. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al.: Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 387:1551-1560, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01120-4)
6. 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)
7. 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)
8. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906-917, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0801479](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801479)
9. Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA et al.: Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. *Am J Hematol* 90:314-319 201. DOI: [10.1002/ajh.23933](https://doi.org/10.1002/ajh.23933)
10. Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG et al.: Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation - A Network Meta-analysis. *Haematologica* 2019, Jan 3 (Epub ahead of print). [10.3324/haematol.2018.206912](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.206912)

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. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Klinik V, Heidelberg), Prof. Dr. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Priv.-Doz. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) und Frau Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand