

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. November 2021

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

**Daratumumab
(neues Anwendungsgebiet, in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)**

veröffentlicht am 1. November 2021

Vorgangsnummer 2021-08-01-D-716

IQWiG Bericht Nr. 1231

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
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren betrifft eine neue Anwendung von Daratumumab (Darzalex®) beim Multiplen Myelom. Daratumumab ist jetzt auch zugelassen in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patient*innen, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pharmazeutischen Unternehmer (pU) und IQWiG

Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
≥ 1 Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid Lenalidomid-refraktär	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin	nicht belegt	-	nicht belegt	-
	Bortezomib + Dexamethason				
	Carfilzomib + Dexamethason				
	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason				
≥ 2 Vortherapien mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, progredient	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
	Bortezomib + Dexamethason				
	Lenalidomid + Dexamethason				
	Pomalidomid + Dexamethason				
	Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason				
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason				
	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason				
	Carfilzomib + Dexamethason				
	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason					

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Subgruppenbildung in „Zweit“- und „Dritt“-Linientherapie basiert allein auf dem Unterschied zwischen gleichzeitiger (konkomitanter) oder sequenzieller Gabe derselben Arzneimittel. Die Basis für diese Subgruppenbildung ist sehr schmal, wir würden darauf verzichten.
- Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der zugelassenen Optionen. Die Kombination Pomalidomid + Dexamethason ist eine dieser Optionen und entspricht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie APOLLO zum Vergleich von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason.
- Die Dreifachkombination mit Daratumumab führte zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate und -tiefe und zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Daten sind noch zu unreif zur Bewertung des Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen wurde durch Daratumumab gering gesteigert.
- Die Lebensqualität ist in den beiden Studienarmen etwa gleich.

Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ist eine weitere, wirksame Option bei Patient*innen nach Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, die keinen Anti-CD38-Antikörper in der Erstlinientherapie erhalten haben.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patient*innen. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet werden. Diese Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Erstlinientherapie bei jüngeren und älteren Patient*innen, zur Erhaltungstherapie sowie zur Behandlung von Patient*innen mit rezidivierender bzw. refraktärer Erkrankung. Die Prognose von Patient*innen mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1, 2].

Jährlich werden ungefähr 4.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 3.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 41% (Männer) bzw. 43% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 49%. Sie hat sich in den letzten 10 Jahren deutlich verbessert.

3. Stand des Wissens

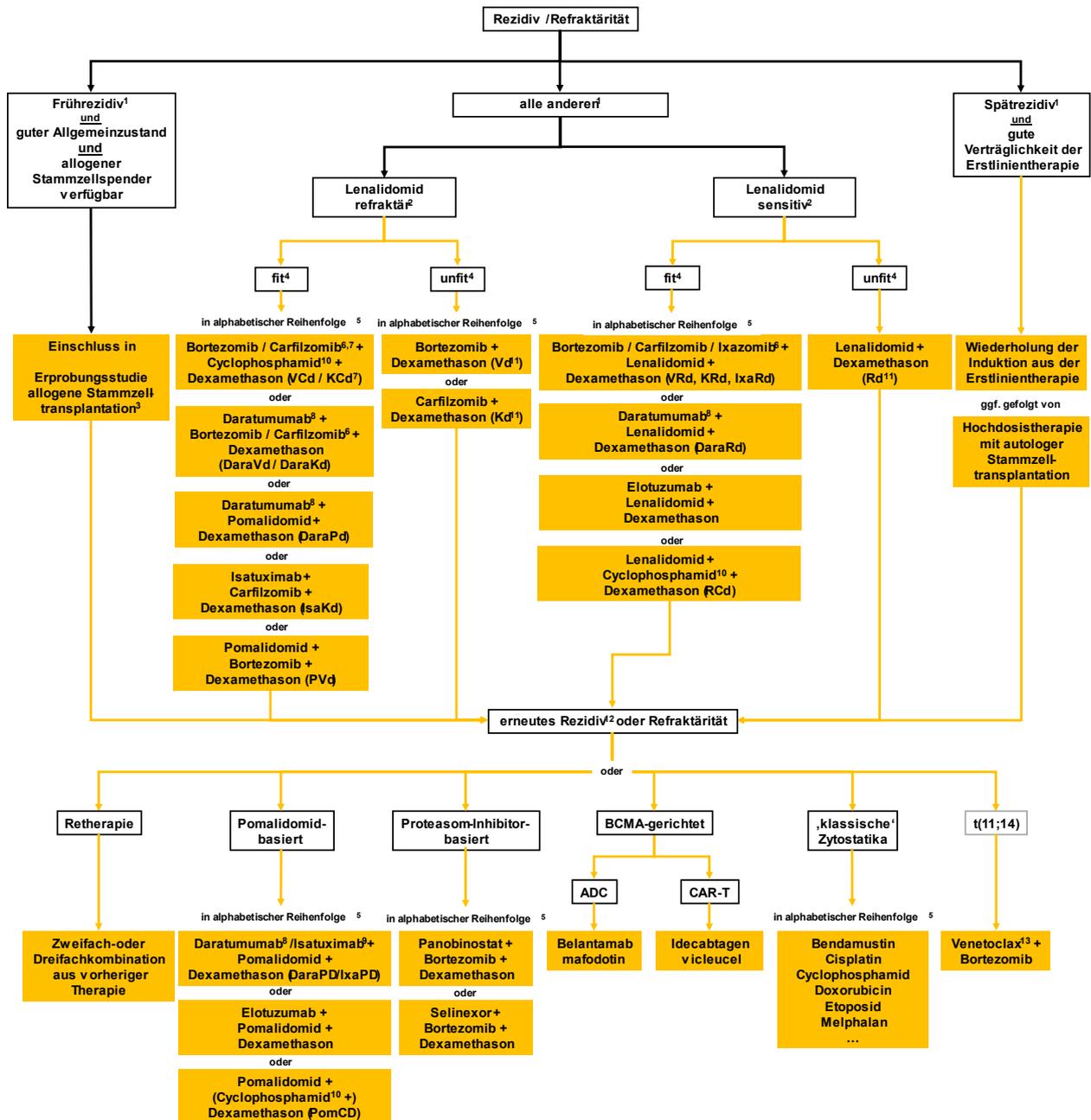
Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [1 - 3].

Erstes Ziel der Behandlung von symptomatischen Myelom-Patient*innen 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.

Das Kollektiv in der Zweitlinientherapie ist inhomogen aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erstlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Patient*innen, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patient*innen, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Diese Heterogenität spiegelt sich in gleicher Weise in den Studienpopulationen wider, wobei beachtet werden muss, dass in jüngeren Studien mehr Patient*innen mit Kombinationen aus neuen Substanzen und insbesondere eine frühe und lange Lenalidomid-Exposition aufweisen.

Bislang gibt es in der Zweitlinientherapie keinen einzelnen Therapiestandard, sondern eine Vielzahl von Optionen. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, nach Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweitlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Ein Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms (Entwurf der Konsensversion)



¹ Kriterien, siehe Leitlinien

² Refraktärität: Progress unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende

³ Einschluss in die Erprobungsstudie des G-BA [Link]

⁴ Definitionen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren;

⁵ Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen, als gleichwertig empfohlenen Optionen in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

⁶ Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen Proteasom-Inhibitoren in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

⁷ Carfilzomib kann bei Patient*innen, die eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, bereits in dieser Indikation eingesetzt werden.

⁸ Daratumumab ist in Kombinationen auch in der Fixdosierung von 1.800 mg zugelassen

⁹ Mangels direkt vergleichender Studien werden die verschiedenen Anti-CD38-Antikörper in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt. Die Dreifachkombination mit Cyclophosphamid ist optional.

¹⁰ Die Abkürzung „d“ steht für niedrigdosiertes Dexamethason.

¹¹ Wir verzichten hier auf die frühere Einteilung in „Dritt-, Viert- ... linientherapie, da die formale Anzahl der vorherigen Therapien weniger wichtig als die Art der bisher eingesetzten Arzneimittel und Therapiekonzepte ist.

¹³ Venetoclax ist in dieser Indikation nicht zugelassen (Off-Label-Use).

Daratumumab ist ein Anti-CD38-Antikörper. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
Dimopoulos, 2021 [4]	APOLLO	Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason + Daratumumab	304	46 vs 69 ⁶	6,9 vs 12,4 0,63 ⁷ p = 0,0018	n.e. vs n.e. ⁹ n. s. ⁹
Dossier	APOLLO, ≥2 Vortherapien	Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason + Daratumumab	270	44 vs 66 ⁶	6,5 vs 12,4 0,61 ⁷ p = 0,0017	n.e. vs n.e. 0,84 n. s.

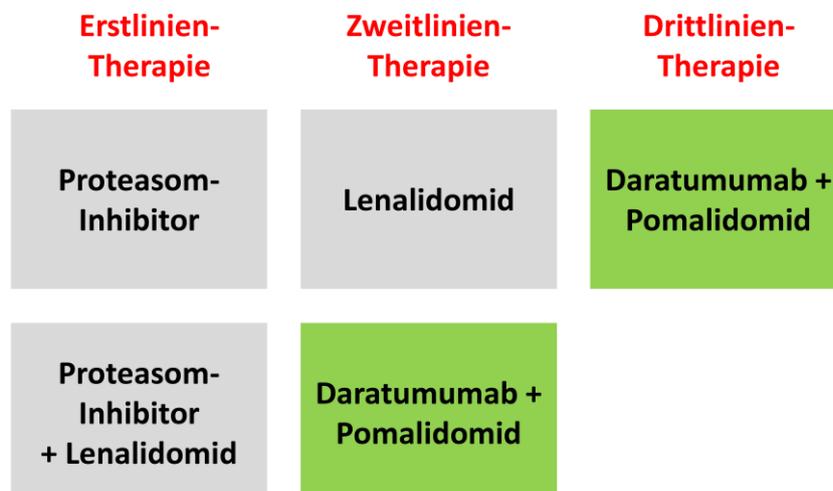
¹ N – Anzahl Patient*innen; ² PR – partielle Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid + Dexamethason im Juni 2021 für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Daratumumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die formale Auftrennung in Zweit- und Drittlinietherapie entspricht nicht dem heutigen Stand des Wissens und der Versorgung. Die formalistische Auftrennung geht von diesem Konzept aus:



Biologisch und klinisch muss in beiden Situationen von einer Resistenz gegenüber dem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid ausgegangen und in der Auswahl der nächsten Therapie berücksichtigt werden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von Kombinationstherapien festgelegt. Das ist nachvollziehbar und entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften [1, 2].

Die in der Zulassungsstudie gewählte Kombination von Pomalidomid + Dexamethason ist Bestandteil des derzeitigen Therapiestandards.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie APOLLO. Die Studie rekrutierte Patient*innen ab Juni 2017. Die Randomisierung erfolgt 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Ein Ungleichgewicht zeigt sich bei der Vortherapie: Im Daratumumab-Arm hatten 62,2% der Patient*innen eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) erhalten, im Kontrollarm nur 53,3%. Die übrigen Parameter sind ausgeglichen.

Der zweite Datenschnitt erfolgte am 15. November 2020.

Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der zahlreichen, sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für das Dossier zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings war die mediane Überlebenszeit in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht.

Für eine umfassende Bewertung des Einflusses von Daratumumab auf die Gesamtüberlebenszeit ist auch eine differenzierte Dokumentation der Folgetherapien erforderlich.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch die Kombination mit Daratumumab auf **12,4** vs **6,4** Monate verlängert. Der Hazard Ratio zum 2. Datenschnitt lag bei 0,61 für Patient*innen mit ≥ 2 Vortherapien, in der Gesamtstudie bei 0,63.

Ein Ungleichgewicht zeigt sich bei der Vortherapie: Im Daratumumab-Arm hatten 62,2% der Patient*innen eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) erhalten, im Kontrollarm nur 53,3%, was gegebenenfalls Einfluss auf die hämatopoetische Reserve und daher das Auftreten von Zytopenien (Neutropenie, Thrombozytopenie) haben könnte. Die übrigen Parameter sind ausgeglichen.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate mindestens partieller Remissionen (PR) lag bei **66%** vs **44%**, die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (\geq VGPR) bei **49,6%** vs **20,0%**. Im Daratumumab-Arm war bei 14,1% der Patient*innen beim ersten Datenschnitt keine minimale Resterkrankung nachweisbar, verglichen mit 3% im Kontrollarm.

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

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des generischen Fragebogens EORTC-QuLQ-C30, des Myelom-spezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-MY20 und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten bei **88,0%** der Patient*innen im Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason-Arm vs **85,6%** der Patient*innen im Pomalidomid + Dexamethason-Arm auf. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Im Daratumumab-Arm traten häufiger Pneumonien auf (**15 vs 8%**).

Die Rate von Therapieabbrüchen lag bei **8,3%** im Daratumumab-Arm gegenüber **3,8%** im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Ergebnisse zu den Endpunkten PFÜ und MRD werden dargestellt, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Vielfalt der Therapieoptionen bei Patient*innen mit Multiplem Myelom und progredienter Erkrankung nach Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid ist für betroffene Patient*innen und behandelnde Ärzt*innen ein Gewinn. Die Parallelität der Entwicklungen erzeugt aber auch eine gewisse Unübersichtlichkeit.

In APOLLO wurde die zusätzliche Therapie mit Daratumumab in der bereits etablierten Kombination Pomalidomid + Dexamethason evaluiert. Die Hinzunahme des Anti-CD38-Antikörpers führte zur Steigerung der Remissionsrate, zur höheren Rate tiefer Remissionen ohne Nachweis von MRD sowie zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit kann derzeit bei noch begrenztem Follow-up (noch) nicht dokumentiert werden.

Endpunkte zur Wirksamkeit

Der primäre Studienendpunkt des progressionsfreien Überlebens ist klinisch relevant. Er korreliert mit einer Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie. Der IQWiG-Bericht nimmt den Endpunkt, hat aber derzeit noch keine Methodik zur Bewertung dieses Endpunktes.

Passend zur Verlängerung der PFÜ ist auch die Remissionsrate erhöht, einschl. der Rate von MRD-Negativität.

Die Gesamtüberlebenszeit ist derzeit noch nicht bewertbar. Ein besonders relevanter Punkt bei der Bewertung der Gesamtüberlebenszeit wird die sorgfältige Dokumentation und Berücksichtigung der Folgetherapien angesichts der Verfügbarkeit zahlreicher, weiterer Arzneimittel mit potenziellem Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit sein.

Nebenwirkungen

Wie auch in den vorherigen Studien zu neuen Kombinationen mit Daratumumab wird die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse durch den Anti-CD38-Antikörper nur gering gesteigert. Allerdings liegt die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse im Daratumumab-Arm doppelt so hoch im Vergleich zur Kontrolle.

Die erhöhte Rate von Pneumonien unterstreicht die Notwendigkeit eines sorgfältigen Therapiemanagements einschl. Informationen der Patient*innen über Prophylaxe und frühzeitige Intervention.

Sequenztherapie

APOLLO wurde in der Zeit vor der Zulassung von Daratumumab in der Erstlinientherapie konzipiert und durchgeführt. Formal ist unklar, ob Daratumumab eine relativ höhere Wirksamkeit in der Erst- oder der Zweitlinientherapie besitzt. Angesichts der überzeugenden Daten für die Erstlinientherapie wird Daratumumab in der aktuellen Versorgung bereits frühzeitig eingesetzt. Eine weiter bestehende Wirksamkeit in Kombinationstherapien ab der Zweitlinientherapie ist bisher nicht ausreichend belegt.

Für nicht mit Daratumumab vorbehandelte Patient*innen bietet die neue Kombination Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason die wertvolle Option einer Lenalidomid-freien Kombination schon in der Zweitlinientherapie.

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, 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
3. 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. DOI: [10.1016/S1473-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(14)70442-5)
4. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:601-812, 2021. DOI: [10.1016/S1473-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(21)00128-5)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele, Würzburg), Prof. Dr. Monika Engelhardt (Freiburg), Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt (Heidelberg), Prof. Dr. Stefan Knop (Nürnberg), Prof. Dr. Markus Munder (Mainz), Prof. Dr. Christoph Röllig (Dresden), Prof. Dr. Dr. h.c. Christoph Scheid, (Köln) und Prof. Dr. Katja Weisel, Hamburg erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand