

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089-0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

22. September 2016

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

## **Daratumumab**

**veröffentlicht am 1. September 2016**

**Vorgangsnummer 2015-06-01-D-238**

**IQWiG Bericht Nr. 428**

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**

Die frühe Nutzenbewertung des Anti-CD38-Antikörpers Daratumumab (Darzalex®) bei Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom ist ein weiteres Verfahren bei dieser morbiditätsträchtigen, bei den meisten Patienten nicht heilbaren hämatologischen Neoplasie. Daratumumab ist zugelassen für Patienten im Rezidiv oder bei Refraktarität gegenüber Proteasom-Inhibitoren und gegenüber immunmodulatorischen Substanzen. Daratumumab hat einen Orphan-Drug-Status. Der pharmazeutische Unternehmer

---

**Geschäftsführender Vorsitzender** Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer    **Vorsitzender** Prof. Dr. med. Michael Hallek    **Mitglied im Vorstand** Prof. Dr. med. Diana Lüftner    **Mitglied im Vorstand** Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397  
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754  
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF  
info@dgho.de • www.dgho.de

sieht einen erheblichen Zusatznutzen. Der Bericht des G-BA schlussfolgert, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab nicht abschließend bewertet werden können. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Daratumumab-Monotherapie bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom führt bei 30% der Patienten zu einer mindestens partiellen Remission.
- Das mittlere progressionsfreie Überleben liegt bei 4 Monaten.
- Die Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 betreffen vor allem das Blutbild. Die Interferenz von CD38 mit der Blutgruppenbestimmung kann zur Verzögerung von Erythrozytentransfusionen führen.

Die Anti-CD38-Therapie mit Daratumumab ist ein vielversprechendes neues Konzept. Mangels direkt vergleichender Studiendaten ist der Zusatznutzen der Monotherapie nicht zuverlässig beurteilbar. Langfristig wird Daratumumab voraussichtlich in Kombinationstherapien mit Dexamethason plus Proteasom-Inhibitoren und/oder Immunmodulatoren eingesetzt. Die Ergebnisse von CASTOR, der ersten großen Phase-III-Studie zum Vergleich von Bortezomib/Dexamethason/Daratumumab vs Bortezomib/Dexamethason, wurden bereits in einem Peer-Review-Journal publiziert. Die ersten Daten von POLLUX zum Vergleich von Lenalidomid/Dexamethason/Daratumumab vs Lenalidomid/Dexamethason liegen in Abstract-Form vor.

## 2. Einleitung

Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. 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 erkranken in Deutschland etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem Multiplen Myelom (ICD10-C90). Das Multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Es besteht eine altersabhängige, geschlechtsspezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.

## 3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den 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 Normalisierung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Das Ziel der Heilung wird in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bisher nur bei wenigen Patienten durch eine Transplantation allogener Stammzellen oder die Kombinationen neuer Substanzen mit Hochdosistherapie, gefolgt von autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation, erreicht.

Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich vor gut 10 Jahren durch die Einführung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid grundlegend gewandelt. In den letzten 3 Jahren hat die EMA 5 weitere zielgerichtete Substanzen zugelassen: Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat und Pomalidomid. Darüber hinaus hat das CHMP am 15. September 2016 eine ‚positive opinion‘ zu Ixazomib abgegeben.

Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, vor allem zur Auswahl der besten Kombinationen und zur Sequenztherapie sind noch offen. Publierte Ergebnisse von Studien zu Daratumumab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Neue Arzneimittel bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom**

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥PR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )
San Miguel, 2013 [3]	MM-03	Dexamethason	Pomalidomid, Dexamethason	455	10 vs 31 <sup>6</sup>  p < 0,001	1,9 vs 4,0  0,50 <sup>7</sup>  p < 0,001	8,1 vs 12,7  0,74  p = 0,028
Richardson, 2015 [4]	PANORAMA1	Bortezomib, Dexamethason	Bortezomib, Dexamethason, Panobinostat	147	34,5 vs 58,9  p = 0,017	4,7 vs 12,5  0,47  p = 0,0003	19,5 vs 26,1  n. s.
Lokhorst, 2015 [5], Dossier	GEN501		Daratumumab	42	35,8	4,0	18,6
Lonial, 2016 [6], Dossier	SIRIUS		Daratumumab	106	29,4	4,0	n. e. <sup>7</sup>
Palumbo, 2016 [7]	CASTOR	Bortezomib, Dexamethason	Bortezomib, Dexamethason, Daratumumab	498	62,9 vs 83,2  p < 0,0001	7,2 vs n.e.  0,39 <sup>6</sup>  p < 0,0001	n. s. <sup>8</sup>
Dimopoulos, 2016 [8]	POLLUX	Lenalidomid, Dexamethason	Lenalidomid, Dexamethason, Daratumumab	569	76 vs 93  p < 0,0001	13,5 vs 18,4  0,37  p < 0,0001	

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

Daratumumab ist ein neuer monoklonaler Antikörper. Er richtet sich gegen CD38. CD38 ist 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 myeloiden Zellen. CD38 ist auch ein diagnostischer Marker in der immunphänotypischen Differenzialdiagnostik hämatologischer Neoplasien. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine immunmodulatorische Funktion von CD38 durch Depletion CD38 exprimierender B- und T-Zellen. Aufgrund der Daten der GEN501- und der SIRIUS-Studie wurde Daratumumab im November 2015 von der FDA in der Kombinationstherapie und im Mai 2016 für die Monotherapie zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Daratumumab

#### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Der G-BA hat wegen des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als Vergleich geeignet sind Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason oder Pomalidomid/Dexamethason. Beide Vergleichstherapien sind zugelassen bei Patienten nach Vortherapie mit Proteasom-Inhibitoren und Immunmodulatoren.

#### **4. 2. Studien**

Grundlage der Nutzenbewertung sind GEN501 und SIRIUS, zwei Phase I/II-Studien insgesamt 148 Patienten mit rezidiviertem oder refraktären Multiplem Myelom. Die Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Mortalität**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien. Die zusammengefasste, mittlere Überlebenszeit der beiden Zulassungsstudien lag bei 20,1 Monaten. Das ist deutlich länger als in der Zulassungsstudie zu Pomalidomid [3], kürzer als bei Panobinostat [4].

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben**

Das zusammengefasste, mittlere, progressionsfreie Überleben (PFÜ) lag bei 4,0 Monaten. Der klinisch relevante Parameter der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ist im Dossier leider nicht dargestellt.

###### **4. 3. 2. 2. Remissionsrate**

Die objektive Ansprechrates lag bei 30%, vergleichbar mit den Ansprechraten von Pomalidomid/Dexamethason.

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

Daten zur Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden in den beiden Zulassungsstudien nicht erhoben.

###### **4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen**

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 54,7%. Bei 4,1% führten die Nebenwirkungen zum Therapieabbruch, bei 2% zum Tod. Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten unter Daratumumab auftraten, waren Neutropenie (17,6%), Thrombozytopenie (14,2%), Anämie (10,1%) und Infektionen (9,5%).

Eine unerwartete Nebenwirkung von Daratumumab trat bei transfusionsbedürftigen Patienten auf. Daratumumab interferiert mit CD38 auf der Oberfläche von Erythrozyten-Reagenzien, die in den Blutbank zur Bestimmung der Blutgruppe benötigt werden. Das kann zu einer Verzögerung von Transfusion führen. Inzwischen wurden verschiedene Methoden zur Umgehung dieses Problems entwickelt [9].

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Daratumumab ist der erste Anti-CD38 Antikörper. Die Daratumumab-Monotherapie bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom führt bei 30% der Patienten zu einer mindestens partiellen Remission und einem mittleren, progressionsfreiem Überleben von 4 Monaten. Damit sind die Zulassungsstudien als Proof-of-Principle geeignet. Gleichzeitig erreichen die vor allem hämatologischen Nebenwirkungen zwar den Grad 3/4, führten aber selten zum Therapieabbruch.

Für die zuverlässige Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab sind randomisierte Phase-III-Studien erforderlich. Die langfristige Positionierung von Daratumumab in der Differenzialtherapie des Multiplen Myeloms liegt voraussichtlich in der Kombinationstherapie mit Dexamethason plus Proteasom-Inhibitoren und/oder Immunmodulatoren.

Die Ergebnisse von CASTOR, der ersten großen Phase-III-Studie zum Vergleich von Bortezomib/Dexamethason/Daratumumab vs Bortezomib/Dexamethason wurden bereits publiziert [].

## 6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 1467-1473, 2006. DOI: [10.1038/sj.leu.2404284](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404284)
3. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)
4. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/relapsed and refractory myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* Dec 2 Epub ahead of print. DOI: [blood-2015-09-665018](https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-665018)
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. Dimopoulos M et al. MMY3003 (POLLUX). Presidential Symposium at the European Hematology Association (EHA) Annual Congress (Abstract LB2238), 2016.
9. Murphy MF, Dumont LJ, Greinacher A et al.: Interference of New Drugs with Compatibility Testing for Blood Transfusion. *N Engl J Med* 375:295-296, 2016. DOI: [10.1056/NEJMc1515969](https://doi.org/10.1056/NEJMc1515969)

*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), Priv.-Doz. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden) und Frau Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen) erstellt.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana  
Löffner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand