

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

5. Juni 2020

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

**Daratumumab (neues Anwendungsgebiet,
Multiples Myelom, für Stammzelltransplantation nicht geeignet, Erstlinie)**

veröffentlicht am 15. Mai 2020
Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521
IQWiG Bericht Nr. 913

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. 4. Bericht des IQWiG
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren betrifft eine weitere Anwendung von Daratumumab (Darzalex®) in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms bei Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Daratumumab war bisher zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. Diese Zulassung wurde jetzt erweitert auf die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednison <u>oder</u> Bortezomib / Melphalan / Prednison <u>oder</u> Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason <u>oder</u> Thalidomid / Melphalan / Prednison <u>oder</u> Lenalidomid / Dexamethason	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dies entspricht der Heterogenität der Patientenpopulation und der Behandlungsrealität in Deutschland. Eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes beinhaltet auch Lenalidomid + Dexamethason.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie MAIA zum Vergleich der Kombination von Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Lenalidomid/Dexamethason.
- Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führt zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Erhöhung der Rate von Patienten ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) sowie zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit ist zum vorliegenden Zeitpunkt nicht signifikant verlängert, die Anzahl von Ereignissen ist zu niedrig für eine belastbare Auswertung. Das mediane progressionsfreie Überleben ist bislang im Daratumumab-Arm nicht erreicht und wird derzeit auf über 50 Monate geschätzt.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab insgesamt nicht gesteigert, erhöht ist die Rate von schweren Neutropenien und von Infektionen. Die Abbruchrate ist im Kontrollarm doppelt so hoch wie im Daratumumab-Arm.
- Bei den Patienten-berichteten Endpunkten zeigen sich Unterschiede zugunsten des Daratumumab-Arms (je nach angewandter Methodik) beim allgemeinen Gesundheitszustand, bei gesundheitsbezogener Lebensqualität, bei Schmerzen mit Verlängerung der Zeit bis zur Wiederaufnahme einer Schmerztherapie mit Opioiden, und bei Fatigue.

Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason ist eine weitere hochwirksame Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind.

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, Hyperkalzämie 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-Patienten. 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. Die Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1].

3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Patienten mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung 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 systemische Erstlinientherapie eingeleitet. Empfohlen werden [1, 3]:

Bortezomib / Cyclophosphamid / Prednison

Bortezomib / Melphalan / Prednison

Lenalidomid / Dexamethason

Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason

Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednison

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.

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 (HR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
Mateos, 2018 [4], Dossier	ALCYONE	Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison + Da- ratumumab, gefolgt von zeit- lich unbefristeter Daratumumab- Erhaltung	706	51,9 vs 75,7 ⁶ 1,46 ⁷ p < 0,0001	19,1 vs n. e. 0,43 p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,68 p = 0,0234
Facon, 2019 [5], Dossier	MAIA	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Daratumumab	737	53,1 vs 79,3 p < 0,0001	31,9. vs n. e. 0,56 p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,78 p = 0,0873

¹ N – Anzahl Patienten; ² 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. e. – nicht erreicht;

Aufgrund der Daten der MAIA-Studie wurde Daratumumab im Juni 2019 von der FDA und im November 2019 von der EMA für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid zugelassen. Daratumumab war bereits von der EMA in Kombination mit Bortezomib / Melphalan / Prednison für diese Patientengruppe zugelassen, und im März 2019 vom G-BA mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bewertet worden.

4. Dossier und Bewertung von Daratumumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von Kombinationstherapien festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens und Versorgungssituation. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich auch nach der Komorbidität und dem Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Kombination.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie MAIA. In dieser Studie wurde Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason mit Lenalidomid/Dexamethason verglichen. Dexamethason wurde einmal wöchentlich in einer Dosierung von 40 mg pro Woche gegeben, entsprechend der sog. niedrigen Dexamethason-Dosierung beim Multiplen Myelom. Patienten im Alter >75 Jahre oder mit einem Body Mass Index <18,5 erhielten 20 mg Dexamethason/Woche. Der Kontrollarm entspricht der zugelassenen Therapieindikation für Lenalidomid und Dexamethason.

Eingeschlossen wurden Patienten mit therapiepflichtigem Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren. Das mediane Alter lag bei 73 Jahren, zwei Drittel der Patienten hatten einen ECOG Status 1 oder 2. 44% der eingeschlossenen Patienten waren ≥ 75 Jahre. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Der erste Datenschnitt erfolgte am 24. September 2018, ein zweiter Datenschnitt am 10. Juni 2019.

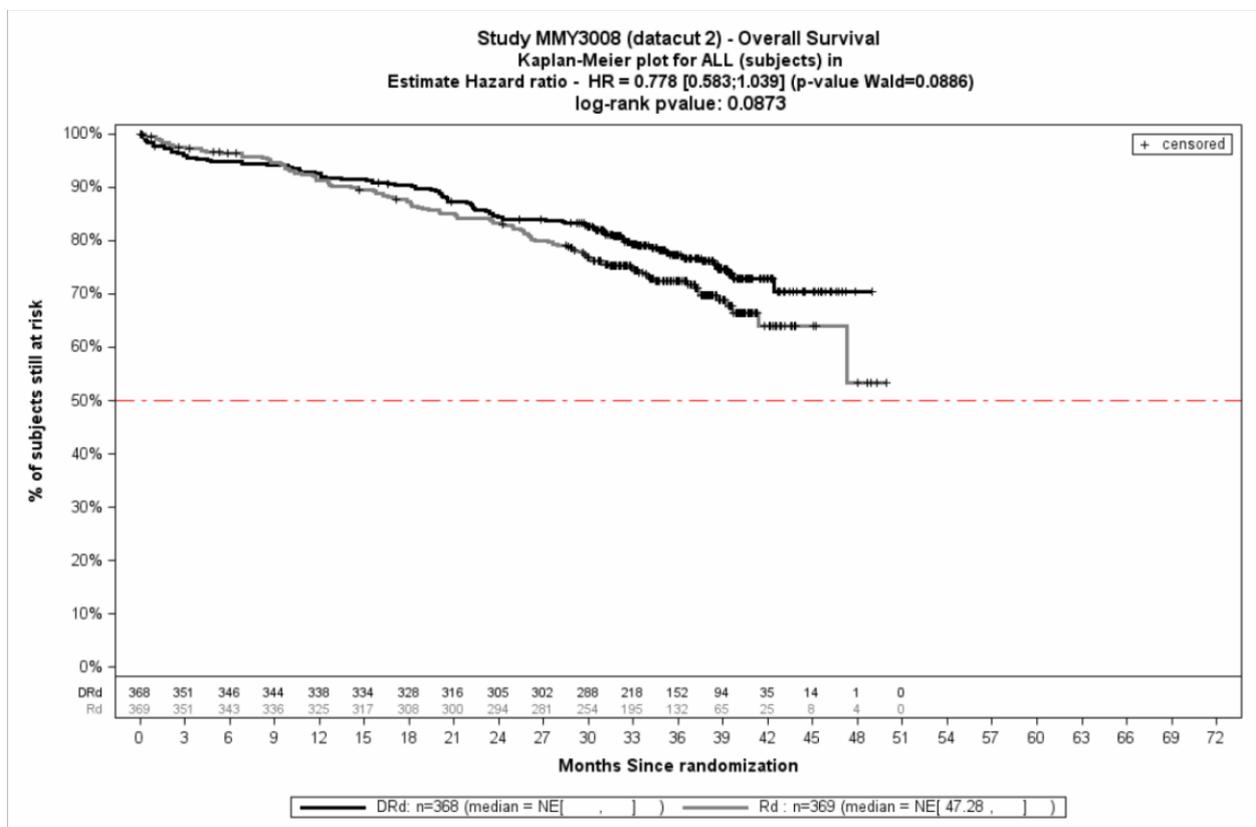
Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

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 zweiten Datenschnitts lag die Anzahl der Ereignisse im Kontrollarm höher als im Daratumumab-Arm (103 vs 85 Ereignisse). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die Auswertung im Dossier zeigt eine zunehmende Separation der Überlebenskurven nach etwa 24 Monaten.

Abbildung 1: Gesamtüberleben



Der Anteil wirksamer Folgetherapien lag mit 40,0% im Kontrollarm höher als im Daratumumab-Arm mit 22,5%. Der Anteil von Patienten mit Daratumumab in der Folgetherapie war in beiden Studienarmen niedrig.

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 signifikant verlängert. Der Hazard Ratio zum 2. Datenschnitt liegt bei 0,56, identisch zum Ergebnis beim ersten Datenschnitt. Der Median wurde im Daratumumab-Arm noch nicht erreicht.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Beim zweiten Datenschnitt lag die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (\geq VGPR) bei **79,3%** vs **53,1%**, die mindestens kompletter Remissionen (\geq CR) bei **49,5%** vs **27,1%**, die Rate von MRD (Minimal Residual Disease)-Negativität auf dem Niveau von 10^{-5} bei **28,8%** vs **9,2%**. Alle Unterschiede in den Remissionsraten sind statistisch signifikant auf einem Niveau von $p < 0,0001$.

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

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Dabei zeigten sich Unterschiede zugunsten des Daratumumab-Arms bei Fatigue und bei Schmerzen, sowie bei der Zeit bis zur Verschlechterung der physischen und sozialen Funktion sowie beim allgemeinen Gesundheitszustand.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf, **62,9** vs **62,7%**. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die im Daratumumab-Arm häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (50,0%), Infektionen (32,1%) und Diarrhoe (6,6%), Fatigue (8,0%) und infusionsassoziierte Reaktionen (4%). Die Rate von Therapieabbrüchen lag bei 8% im Daratumumab-Arm gegenüber 7% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst. Für die Bewertung des krankheitsfreien Überlebens und des Ansprechens auf die Therapie fehlt eine angemessene Methodik. Diese patientenrelevanten Endpunkte werden im Bericht des IQWiG nicht bewertet.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Daratumumab gehört zu einer eigenen Substanzklasse. Es wurde vom G-BA bereits zweimal bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom bewertet. Jetzt liegen zwei Studien zum Einsatz in der Erstlinientherapie vor.

In diesem Verfahren zur Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, führt die Hinzunahme von Daratumumab zur Kombinationstherapie Lenalidomid/Dexamethason zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse. Die Ergebnisse müssen differenziert betrachtet werden.

Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit wird mit einem Hazard Ratio von 0,78 verlängert. Der Effekt ist statistisch signifikant. Angesichts der insgesamt deutlichen verbesserten Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom und einer Vielzahl wirksamer Zweitlinientherapien ist eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit zu früh. Die Rate von Ereignissen ist niedrig. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten waren 25% der Patienten verstorben. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte eine Separation der Überlebenskurven nach etwa 24 Monaten. Für eine belastbare Analyse der Gesamtüberlebenszeit ist eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich.

Progressionsfreie Überlebenszeit

Die progressionsfreie Überlebenszeit wird mit einem Hazard Ratio von 0,56 verlängert. Das ist ein beeindruckender Wert und zeigt eine deutliche Überlegenheit des Daratumumab-Arms gegenüber der Kontrolle. Der geschätzte Wert des medianen progressionsfreien Überlebens von >50 Monaten entspricht einem bisher nie erreichten PFS Wertes in dieser Patientengruppe. Dieses Ergebnis ist insbesondere bemerkenswert, da die eingeschlossene Patientenpopulation ein vergleichbar hohes medianes Patientenalter aufweist.

Ansprechrate

Die Effektivität von Daratumumab liegt vor allem in einer höheren Remissionstiefe. Die Daten von MAIA bestätigen die Ergebnisse der vorherigen Kombinationstherapie sowohl in der Erst- als auch ab der Zweitlinientherapie. Die hohe Rate von Patienten ohne nachweisbare Resterkrankung führt uns langsam in einen Bereich, in dem wir von krankheitsfreier Überlebenszeit sprechen dürfen.

Lebensqualität und Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist in beiden Armen gleich hoch. Daratumumab erhöht das Risiko für schwere Neutropenie und für Infektionen.

Daratumumab führt gleichzeitig zu einer Verbesserung von einigen Parametern der Lebensqualität. Je nach angewandter Methodik zeigen sich Verbesserungen im allgemeinen Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität, bei Schmerzen, auch bei Fatigue. Für den Patienten sehr relevant ist die im Daratumumab-Arm gezeigte rasche und anhaltende Reduktion der Schmerzen.

Auffällig ist der deutliche Unterschied bei den Therapieabbrüchen, ungewöhnlicherweise mit einer doppelt so hohen Rate im Kontrollarm. Hier liegt möglicherweise eine frühe Reaktion auf Nicht-Ansprechen vor. Desweiteren hat die Dreierkombination mit einem sehr gut verträglichen Antikörper den Investigatoren eine höhere Flexibilität offenbar in der Dosierung von Lenalidomid erlaubt, so dass hier weniger Therapieabbrüche zu verzeichnen waren. Beim Multiplen Myelom ist schnell erkennbar, ob eine Therapie anspricht. Im Daratumumab-Arm lag die Zeit bis zum Abfall des Paraproteins bei 1 Monat. Besonders in der MAIA Studie hervorzuheben ist der geringe Anteil an Neuropathien durch die Nichtverwendung von Bortezomib in diesem Therapieregime. Gerade bei älteren und alten Menschen kann bereits eine Grad 2 und somit lebensqualitätseinschränkende Neuropathie zu einer erheblichen Einschränkung im Alltag und auch zum Verlust der Selbstständigkeit führen.

Was ist die beste Erstlinientherapie?

Was wie eine Plethora unüberschaubarer Therapieoptionen wirkt, ist für Patienten und Behandler ein Segen. Gerade bei älteren und komorbiden Patienten erhöhen verschiedene Therapieoptionen mit unterschiedlichen Nebenwirkungsspektren die Chance, eine im umfassenden Sinn „personalisierte“ Therapie durchführen zu können. Im indirekten Vergleich wirkt die Kombination Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason etwa gleich wirksam wie Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednison (DVMP). Der signifikante Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit in ALCYONE zugunsten von DVMP ist vor allem durch die deutlichere schlechtere Prognose im Kontrollarm bedingt. Der Kontrollarm in der MAIA Studie zeigt im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben eine Überlegenheit zum Kontrollarm in der ALCYONE Studie von ca. 1 Jahr. Erforderlich sind jetzt Metaanalysen an individuellen Patientendaten zur Identifikation von biologisch und klinisch definierten Subgruppen, die von der jeweiligen Therapie am meisten profitieren.

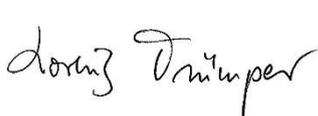
6. Literatur

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. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
3. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
4. 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)
5. Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 380:2104-2115, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817249](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249)

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), Prof. 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

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

German Lymphoma Alliance

Prof. Dr. med. Christian Buske
Geschäftsführender Vorstand