

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

24. Januar 2022

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

**Daratumumab (§14, neue wissenschaftliche Erkenntnisse,
Multiples Myelom, für Stammzelltransplantation nicht geeignet, Erstlinie)**

**veröffentlicht am 3. Januar 2022
Vorgangsnummer 2021-10-01-D-736
IQWiG Bericht Nr. 1266**

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 wird aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt. Im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung (2020-02-15-D-521) zum Einsatz von Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms bei Patient*innen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, hatte der G-BA den Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgelegt. Daratumumab war in dieser Indikation zunächst zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. Diese Zulassung wurde 2019 erweitert auf die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen einheitlich zum Bewertungsvorschlag eines beträchtlichen Zusatznutzens. Zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die 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	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

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. Das mediane progressionsfreie Überleben ist bislang im Daratumumab-Arm nicht erreicht und wird derzeit auf über 55 Monate geschätzt. Die Gesamtüberlebenszeit ist mit dem in diesem Verfahren vorgelegten 3. Datenschnitt signifikant verlängert.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab insgesamt nur gering gesteigert, erhöht ist die Rate von schweren Neutropenien und von Infektionen.
- Bei den Patienten-berichteten Endpunkten zeigten sich signifikant vorteilhafte Unterschiede zugunsten des Daratumumab-Arms (je nach angewandter Methodik) beim allgemeinen Gesundheitszustand, bei gesundheitsbezogener Lebensqualität, bei Schmerzen mit schnellerer und tieferer Schmerzreduktion sowie einer Verlängerung der Zeit bis zur Wiederaufnahme einer Schmerztherapie mit Opioiden, und bei Fatigue.

Die aktualisierten Daten zu Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason bestätigen die Rolle von Anti-CD38-Antikörpern als Standard in der Erstlinientherapie bei Patient*innen, 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-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. Die Prognose von Patient*innen mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1].

3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Patient*innen 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 Myelompatient*innen 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 Patient*innen 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 Patient*innen für eine Hochdosistherapie. Bei nicht für eine Transplantation geeigneten Patient*innen wird eine systemische Erstlinientherapie eingeleitet. Empfohlen werden [1, 3]:

Bortezomib / Cyclophosphamid / Prednison oder Dexamethason

Bortezomib / Dexamethason

Bortezomib / Melphalan / Prednison

Lenalidomid / Dexamethason

Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason

Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednison

Bei Patient*innen, 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 Patient*innen 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 Patient*innen 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)
Facon, 2019 [4],	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
Facon, 2021 [5],					56,9 vs 81,0 p < 0,0001	34,4 vs n. e. 0,53 p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,68 p = 0,0013

¹ N – Anzahl Patient*innen; 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.

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. Patient*innen 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 Patient*innen mit therapiepflichtigem Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren. Das mediane Alter lag bei 73 Jahren, zwei Drittel der Patient*innen hatten einen ECOG Status 1 oder 2. 44% der eingeschlossenen Patient*innen 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. Der dritte Datenschnitt wurde am 19. Februar 2021 durchgeführt.

Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [4, 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.

31% der Patienten im Daratumumab-Arm und 51% im Kontrollarm erhielten Folgetherapien, diese enthielten Daratumumab in 15% der Fälle im Daratumumab-Arm und 46% im Kontrollarm.

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 lag bei 0,56, zum dritten Datenschnitt liegt er bei 0,53. 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 81,0% vs 56,9%, die mindestens kompletter Remissionen (\geq CR) bei 51,1% vs 30,1%. Die Rate von MRD (Minimal Residual Disease)-Negativität auf dem Niveau von 10^{-5} war kein Endpunkt des dritten Datenschnitts, neue Daten werden im Dossier nicht vorgelegt.

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 Schmerzen und bei, Dyspnoe. sowie bei der körperlichen Funktion und sozialen Funktion.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf, 77,2 vs 70,4%. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die im Daratumumab-Arm häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Schüttelfrost, Neutropenie, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Infektionen, während Anämie und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes im Kontrollarm häufiger auftraten.

Schwere unerwünschte Ereignisse traten im Daratumumab-Arm etwas häufiger auf, 96,2 vs 88,8%. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die im Daratumumab-Arm häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (54,1%), Infektionen (41,5%) und Diarrhoe (8,8%), Fatigue (8,8%) und infusionssassoziierte Reaktionen (4%). Auch die Rate von Neoplasien lag mit 10,2 vs 4,9% höher. Die Rate von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, lag bei 12,6% im Daratumumab-Arm gegenüber 22,5% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Daratumumab gehört zu einer eigenen Substanzklasse. Es wurde vom G-BA bereits mehrfach bei Patient*innen in verschiedenen Erkrankungsstadien des Multiplen Myeloms bewertet. Die jetzige Bewertung erfolgt aufgrund des Vorliegens neuer Daten, vor allem zur Gesamtüberlebenszeit.

Bereits im ersten Verfahren zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einer Hazard Ratio von 0,78. Die Auswertung zum dritten Datenschnitt bestätigt dieses Ergebnis. Der Effekt ist jetzt noch deutlicher mit einer HR von 0,68. Das Ergebnis ist umso wichtiger, als es inzwischen eine Vielzahl wirksamer Zweitlinientherapien beim multiplen Myelom gibt. Offensichtlich hat eine initial effektive Senkung der Tumormast einen nachhaltigen Effekt auf die Prognose der Patient*innen.

Neue, indikationsrelevante Sicherheitssignale gibt es derzeit nicht. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist in beiden Armen etwa 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 bei Schmerzen und Dyspnoe sowie bei der körperlichen und sozialen Funktion. Dies ist bemerkenswert, denn oft wird eine verbesserte Tumorkontrolle durch eine deutlich erhöhte Nebenwirkungsrate erkauft. Zwar zeigen sich im Daratumumab einige schwere Nebenwirkungen erhöht, in der Summe führt aber die effektivere Reduktion der Myelomlast zu einer Verringerung wichtiger Symptome wie Schmerzen oder Luftnot und zu einer verbesserten körperlichen und sozialen Funktion. Mögliche Langzeitnebenwirkungen wie das Auftreten von Zweitneoplasien erfordern weitere Beobachtungen der Studienpopulation.

Die Daten bestätigen die Rolle von Anti-CD38-Antikörpern in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms.

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. 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)
5. Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:1582-1596, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6)

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. h.c. Christof Scheid (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für

Innere Medizin, Köln) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



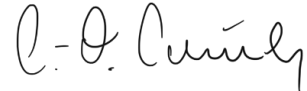
Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
Vorsitzender



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



Dr. med. Carsten-Oliver Schulz
Mitglied im Vorstand