

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

24. März 2024

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

**Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf,
Multiples Myelom, für Stammzelltransplantation nicht geeignet, Erstlinie)**

veröffentlicht am 1. März 2024

Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014

IQWiG Bericht Nr. 1735

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. Ereignisfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Remissionsrate
 - 4.3.2.3. Lebensqualität
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Martin Bentz

Mitglied im Vorstand
Dr. med. Carsten-Oliver Schulz

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren wird nach Ablauf der im vorhergehenden Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Inhalt ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason <u>oder</u> Bortezomib/Melphalan/Prednison <u>oder</u> Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason <u>oder</u> Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason <u>oder</u> Thalidomid/Melphalan/Prednison	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften und der Versorgung. Thalidomid wird bei älteren Pat. aufgrund des erhöhten Risikos irreversibler Neurotoxizität nur noch zurückhaltend eingesetzt.
- Für die Nutzenbewertung der Daratumumab-Kombinationstherapie liegen Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ALCYONE zum Vergleich der Kombination von Daratumumab Bortezomib/Melphalan/Prednison (D-VMP) gegenüber VMP vor. Zusätzlich legt der pU jetzt Ergebnisse von OCTANS, einer ähnlich konzipierten, randomisierten Studie aus dem Asien-/Pazifikraum vor.
- Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führte in ALCYONE und in OCTANS zu einer signifikanten Steigerung der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit.
- Der globale Gesundheitszustand wurde durch Daratumumab verbessert, die Fatigue-Rate reduziert.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wurde durch die Kombination mit Daratumumab nicht signifikant gesteigert. In der Erhaltungstherapie war die Rate von Infekten der oberen Luftwege erhöht.

Der finale Datenschnitt von ALCYONE bestätigt die Wirksamkeit von Daratumumab. Die Ergebnisse von OCTANS sind sehr ähnlich, auch wenn die Übertragbarkeit der Kriterien für eine autologe Stammzelltransplantation nicht vollständig gesichert ist. Die Kombinationstherapie mit Daratumumab gehört inzwischen zum Standard der Erstlinientherapie, unabhängig davon ob Pat. mit behandlungspflichtigem Multiplem Myelom für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet oder nicht.

ALCYONE, Dossier	für Hochdosis- Therapie nicht geeignet	Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison + Daratumumab gefolgt von zeitlich unbe- fristeter Dara- tumumab-Er- haltung	706	49,7 vs 73,4⁶ 1,48 ⁷ p < 0,0001	19,29 vs 36,40 0,43 p < 0,0001	53,59 vs 82,96 0,65 p < 0,0001
OCTANS, Dossier	für Hochdosis- Therapie nicht geeignet (Asien-, Pazifik- raum)	Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison + Daratumumab gefolgt von zeitlich unbe- fristeter Dara- tumumab-Er- haltung	218	47,3 vs 80,1 1,46 p < 0,0001	19,15 vs 38,67 0,35 p < 0,0001	n. e. vs n. e.⁸ 0,60 p = 0,060

¹ N – Anzahl Pat.; 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;

4. Dossier und Bewertung von Daratumumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von Kombinationstherapien festgelegt. Das entspricht weitgehend dem Stand des Wissens und der Versorgungssituation. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich auch nach der Komorbidität und dem Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Kombination. Thalidomid wird aufgrund des erhöhten Risikos für belastende Neurotoxizität auch bei älteren Pat. nur noch sehr eingeschränkt empfohlen, insbesondere da andere IMiDs ohne diese PNP-Nebenwirkung zur Verfügung stehen.

4. 2. Studien

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

Zusätzlich werden Daten der Studie OCTANS dargestellt, in die ausschließlich Pat. aus dem Asien-/Pazifikraum eingeschlossen wurden. Hier erfolgt eine 2:1 Randomisierung zugunsten des Daratumumab-Arms.

Der finale Datenschnitt für ALCYONE erfolgte am 31. Mai 2023, für OCTANS am 23. Dezember 2022.

Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [14, 15, 16].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. In der finalen Analyse von ALCYONE wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit in beiden Studienarmen erreicht. Sie wurde durch Daratumumab signifikant verlängert (HR 0,65; $p < 0,0001$). Die Kurve der Kaplan-Meyer-Analyse konvergieren auch nach längerer Beobachtungszeit nicht.

Auch in OCTANS war die Gesamtüberlebenszeit einer der sekundären Endpunkte. In der finalen Analyse war die mediane Gesamtüberlebenszeit in beiden Studien nicht erreicht. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch Daratumumab wurde mit einer HR von 0,60 berechnet, $p = 0,060$.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt von ALCYONE. Der Hazard Ratio zum finalen Datenschnitt liegt bei 0,43. In OCTANS war die progressionsfreie Überlebenszeit einer der sekundären Endpunkte, der Hazard Ratio liegt bei 0,35.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (\geq VGPR) war primärer Endpunkt von OCTANS und einer der sekundären Endpunkte von ALCYONE. In beiden Studien zeigte sich eine signifikante Steigerung des Ansprechens mit VGPR-Raten von 73,4 bzw. 80,1%.

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. Der globale Gesundheitszustand wurde durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verbessert.

Auch für den Endpunkt Fatigue zeigte sich in ALCYONE und in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Daratumumab-Arms.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Es gab in der Langzeitnachbeobachtung keine neuen Hinweise zur Sicherheit von Daratumumab im Rahmen der Kombinationstherapie. Die häufigste schwere, unter Daratumumab häufiger auftretende Nebenwirkung war Pneumonie (10 vs 3%). In der Erhaltungstherapie mit Daratumumab wurden folgende unerwünschte Ereignisse dokumentiert:

- Infekte der oberen Luftwege: 19%
- Diarrhoe: 10%.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ist zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich (13,3 vs 11,3%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst. Der Bericht legt einen Schwerpunkt auf die Kritik von Folgetherapien und auf die Übertragbarkeit der Daten von OCTANS auf den deutschen Versorgungskontext. Generell muss angemerkt werden, dass das jetzige Verfahren eine Re-Bewertung älterer Daten ist. Seit der Erstbewertung hat sich beim Multiplen Myelom ein

schneller Wandel in der Therapielandschaft vollzogen hat. Der Studienstart der ALCYONE Studie lag Anfang 2015. Die erklärt auch, dass die Folgetherapien nicht vollständig den jetzt empfohlenen Folgetherapien entsprechen, aber durchaus weitgehend den Stand der Versorgung im entsprechenden Zeitraum widerspiegeln.

5. Kombinationstherapie

Daratumumab wird hier in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison eingesetzt, nicht in Kombination mit einem „neuen“ Arzneimittel entsprechend der gesetzlichen Definition.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Daratumumab war der erste Anti-CD38 Antikörper in der Onkologie. Die erneute Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison bestätigt seine hohe Wirksamkeit. Die Verlängerung der Überlebenszeit im finalen Datenschnitt von ALCYONE ist statistisch signifikant.

Inhaltlich und formal sind die folgenden Aspekte zu diskutieren:

1. Studienpopulation

In Deutschland besteht ein umfangreiches Netzwerk von erfahrenen Zentren für die autologe Stammzelltransplantation. Deshalb wird auch älteren Pat. mit geringer Komorbidität diese Therapieoption mit der Chance zur Verlängerung der Überlebenszeit angeboten. Die Patientenpopulation von ALCYONE entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Ob das Patientenkollektiv von OCTANS ebenfalls vollständig den deutschen Transplant-Kriterien entspricht, ist nicht vollständig klar. Das schränkt die Übertragbarkeit und den Wert der Metaanalyse ggf. etwas ein.

2. Erhaltungstherapie

Das Studiendesign von ALCYONE und von OCTANS enthielt eine Langzeiterhaltungstherapie mit Daratumumab. Ob diese Zeitdauer optimal und in dieser Länge erforderlich ist, ist aus heutiger Sicht und aufgrund 2024 vorhandener Kenntnis der konzipierten Studien unklar. Daten aus anderen Studien mit jüngeren Pat. bestätigen einen eigenen Effekt für die Erhaltungstherapie. Moderne Konzepte mit Berücksichtigung der Remissionstiefe könnten zukünftig zu einer stärker Risiko-adaptierten Steuerung der Erhaltungstherapie führen.

3. Folgetherapien

Die Optionen für Folgetherapien haben sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Der IQWiG-Bericht enthält eine detaillierte Analyse, ob die Empfehlungen der deutschen S3 Leitlinie Multiples Myelom zu Folgetherapien in ALCYONE und OCTANS umgesetzt wurden. Sorgfältig wurde die Zahl von Pat. mit Dreifachtherapien gezählt und verglichen. Angesichts der Dynamik in der Therapie des Multiplen Myeloms mit zahlreichen Neuzulassungen bei den möglichen Folgetherapien ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe korrekt. Der Wunsch nach einer Orientierung aller Folgetherapien an der S3 Leitlinie auf dem Stand vom Februar 2022 geht an der Versorgungsrealität vorbei.

Die Kombinationstherapie mit Daratumumab gehört inzwischen zum Standard der Therapie von Pat. mit behandlungspflichtigem Multiplen Myelom sowohl bei Pat. mit als auch ohne Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

7. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
2. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al.: Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 32:309-322, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014)
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.
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 SK, 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)
6. Mateos MV, 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)
7. Mateos MV, Cavo M, Blade J et al.: Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 395:132-141, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3)
8. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al.: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 389:519-527, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)
9. Durie BGM, Hoering A, Sexton R et al.: Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J 10:53, 2020. DOI: [10.1038/s41408-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41408-020-0311-8)
10. Einsele H, Engelhardt M, Tapprich C et al.: Phase II study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone as induction therapy in multiple myeloma: DSMM XI trial. Br J Haematol 179:586-597, 2017. DOI: [10.1111/bjh.14920](https://doi.org/10.1111/bjh.14920)
11. Benboukber L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al.: Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 371:906-917, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1402551](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402551)
12. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al.: European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica 100:1254-1266, 2015. DOI: [10.3324/haematol.2014.117176](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176)
13. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA: Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. Blood 121:3325-3328, 2013. DOI: [10.1182/blood-2012-10-435750](https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-435750)
14. Mateos MV, 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)
15. Mateos MV, Cavo M, Blade J et al.: Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 395:132-141, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3)
16. Fu W, Band SM, Huang H et al.: Bortezomib, Melphalan, and Prednisone With or Without Daratumumab in Transplant-ineligible Asian Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The Phase 3 OCTANS Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 23:446-455, 2023. DOI: [10.1016/j.clml.2023.02.009](https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.02.009)

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. Monika Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.