Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Fachausschuss der Bundesärztekammer

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab
Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Berlin, den 22. März 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Wirkstoff (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1735,

multiples Myelom

Auftrag: A23-127, Version 1.0, Stand: 28.02.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7209/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-1014.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014:

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1020/#dossier

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte 4
Einleitung 4
TEIL 2: Spezifische Aspekte 5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) 5
Eingereichte Daten 5
Eingeschlossene Endpunkte 6
Mortalität 6
Morbidität 6
UE 6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 7
Fazit 7
Literaturverzeichnis 7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Das Ziel des vorliegenden Verfahrens ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (DVMP) bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom (MM), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper (mAb), der an das CD38-Protein bindet, das auf der Oberfläche von Zellen bei einer Vielzahl hämatologischer maligner Erkrankungen, einschließlich klonaler Plasmazellen des MM und der Leichtketten-Amyloidose, sowie auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität. Es wurde nachgewiesen, dass Daratumumab das in-vivo-Wachstum von CD38-exprimierenden Tumorzellen stark hemmt. Basierend auf in-vitro-Studien nutzt Daratumumab möglicherweise verschiedene Effektorfunktionen, was zum immunvermittelten Tumorzelltod führt. Diese Studien weisen darauf hin, dass Daratumumab bei malignen hämatologischen Erkrankungen, die CD38 exprimieren, die Tumorzelllyse durch komplementabhängige Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität sowie antikörperabhängige zelluläre Phagozytose induzieren kann. Ein Teil der myeloiden Suppressorzellen (CD38+MDSCs), der regulatorischen T-Zellen (CD38+Tregs) und der B-Zellen (CD38+Bregs) nimmt unter der Daratumumab-vermittelten Zelllyse ab. Von T-Zellen (CD3+, CD4+ und CD8+) ist ebenfalls bekannt, dass sie abhängig von Entwicklungsstadium und Aktivierungsgrad CD38 exprimieren. Während der Behandlung mit Daratumumab wurde eine signifikante Zunahme der absoluten Zahlen der CD4+- und CD8+-T-Zellen sowie des Prozentsatzes der Lymphozyten im peripheren Vollblut und im Knochenmark beobachtet. Darüber hinaus wurde durch DNA-Sequenzierung des T-Zellrezeptors nachgewiesen, dass die T-Zell-Klonalität während der Behandlung mit Daratumumab erhöht ist, was auf immunmodulatorische Effekte hinweist, die möglicherweise zum klinischen Ansprechen beitragen (1, 2).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von DVMP

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem **MM,** für die eine autologe Stammzell-transplantation nicht geeignet ist	• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder • Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder • Bortezomib in Kombination mit Cyclophos-phamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie[b])

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie
DVMP: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison, MM: Multiples Myelom

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingereichte Daten

Es wurden Daten der klinischen Studien **ALCYONE** und **OCTANS** eingereicht. Es handelt sich hierbei um laufende, multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, kontrollierte Studien der Phase III zum Vergleich von DVMP mit Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP) bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem MM, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet ist. Die Studien hatten ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien und auch ein ähnliches Design. Gemäß Einschlusskriterien war für Patientinnen und Patienten eine ASZT nicht geeignet, wenn die Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder mindestens 65 Jahre alt waren.

Diese Definition der ASZT-Eignung entspricht jedoch nicht den klinischen Leitlinien (3), so dass Unsicherheit bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten besteht. Insbesondere könnten Patientinnen und Patienten, die eigentlich eine ASZT hätten erhalten müssen, diese nicht bekommen haben.

Das offene Studiendesign steigert zusätzlich das Verzerrungspotenzial und die Aussagekraft dieser Studie (4).

ALCYONE (5, 5–8) wurde in 25 Ländern durchgeführt, wobei 83 % der Studienpopulation aus Europa stammte. Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben (OS), Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE). Insgesamt wurden 706 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 350 in den Interventionsarm und 356 in den Vergleichsarm.

OCTANS (9) wurde im pazifisch-asiatischen Raum durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist deshalb unklar. Primärer Endpunkt der Studie ist das Erreichen eines Tumoransprechens, das als „very good partial response or better" („mindestens sehr gutes partielles Ansprechen") klassifiziert worden ist. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind OS, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Insgesamt wurden 220 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme randomisiert, 146 in den Interventionsarm und 74 in den Vergleichsarm.

Ein weiterer Kritikpunkt sind die Folgetherapien, die in beiden Studien nicht in allen Fällen leitliniengerecht erfolgt sind. Die AkdÄ teilt die Kritik des IQWiG. Insbesondere der geringe Einsatz von Daratumumab als Folgetherapie im Vergleichsarm ist zu kritisieren und hinterlässt Zweifel an der Qualität des Studiendesigns (10). In AL-CYONE erhielten nur 38 % der Patientinnen und Patienten Daratumumab in der Zweitlinie und in OCTANS sogar nur 20 % der Patientinnen und Patienten.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials kann aus Sicht der AkdÄ maximal ein Anhaltspunkt als Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen erreicht werden.

Es werden im Folgenden die Daten des finalen Datenschnittes vom 31.05.2023 betrachtet.

Eingeschlossene Endpunkte

Mortalität

- OS

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten

- ALCYONE:
  DVMP 82,96 vs. VMP 53,59 (Hazard Ratio (HR) 0,65; p < 0,001)
- OCTANS:
  DVMP nicht erreicht (n.e.) vs. VMP n.e. (HR 0,6; p = 0,06)

Somit wurde in der Studie ALCYONE ein deutlicher Überlebensvorteil von DVMP gegenüber VMP gezeigt, der allerdings in der Studie OCTANS bisher nicht erkennbar ist (siehe auch Modul 4A, S. 191).

Morbidität

Bei der Symptomatik zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für DVMP für den Endpunkt „Fatigue" und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Endpunkt „globaler Gesundheitsstatus", somit besteht für die Morbidität ein geringer Vorteil für DVMP.

UE

Bei den Nebenwirkungen zeigten sich in den Daten aus ALCYONE statisch signifikante Nachteile für DVMP für die Endpunkte schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwere Gefäßerkrankungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

In der Zusammenschau scheinen sich die Vorteile von DVMP in der Morbidität und die Nachteile in den UE die Waage zu halten, wobei der Überlebensvorteil nur in der ALCYONE-Studie gezeigt wurde und die Daten insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die AkdÄ teilt die Kritik des IQWiG. Angesichts vieler Unklarheiten bezüglich des Patienteneinschlusses und der nicht adäquaten Durchführung von Folgetherapien ist die Übertragbarkeit auf die Versorgungspraxis in Deutschland eingeschränkt.

Bezüglich der Folgetherapien sollten auch Subgruppenanalysen nach sozioökonomischem Status der Teilnehmerländer vorgelegt werden, da dieser die Art und Qualität von Nachsorge und Folgetherapien beeinflusst (11).

Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten kann aus Sicht der AkdÄ, trotz der Ergebnisse zum OS in der Studie ALCYONE, der Zusatznutzen von Daratumumab in diesem Verfahren nicht endgültig quantifiziert werden. Ähnlich unsicher hat sich die Bewertung des Stellenwertes von Daratumumab auch in anderen Indikationen beim MM dargestellt (12).

Insgesamt stimmt die AkdÄ deshalb der Einschätzung des IQWiG zu und sieht für DVMP in dieser Indikation ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für DVMP im Vergleich zur ZVT bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem MM, für die eine ASZT nicht geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Literaturverzeichnis

1. Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, Joseph NS, Heffner TL, Gupta VA et al. Daratumumab in multiple myeloma. Cancer 2019; 125(14):2364–82. doi: 10.1002/cncr.32065.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation „Darzalex® 1800 mg Injektionslösung“. Stand: Februar; 2023.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2021; 32(3):309–22. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
4. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304(7):793–4.
5. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet (London, England) 2020; 395(10218):132–41. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3.
6. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Knop S, Doyen C et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone versus bor-tezomib, melphalan, and prednisone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of ALCYONE. Clin Lym-phoma Myeloma Leuk 2021; 21(11):785–98. doi: 10.1016/j.clml.2021.06.005.
7. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2018; 378(6):518–28. doi: 10.1056/NEJMoa1714678.

8. Knop S, Mateos M-V, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, Doyen C et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed mul-tiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial. BMC Cancer 2021; 21(1):659. doi: 10.1186/s12885-021-08325-2.
9. Fu W, Bang S-M, Huang H, Kim K, Li W, An G 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 2023; 23(6):446-455.e4. doi: 10.1016/j.clml.2023.02.009.
10. Cliff ERS, Kesselheim AS, Feldman WB. Ensuring ethical postprogression therapy for patients in randomized trial control arms. JCO 2023; 41(24):3984–7. doi: 10.1200/JCO.22.02675.
11. Norris RP, Dew R, Sharp L, Greystoke A, Rice S, Johnell K et al. Are there socio-economic inequalities in utilization of predictive biomarker tests and biological and precision therapies for cancer? A systematic review and meta-analysis. BMC Med 2020; 18(1):282. doi: 10.1186/s12916-020-01753-0.
12. Daratumumab in der medikamentösen Kombinationstherapie des Multiplen Myeloms bei Patienten nach autologer Blutstammzell-Transplantation [CME]. Der Arzneimittelbrief (AMB) 2024; 58, S. 13.