

# **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

**Daratumumab  
Neues Anwendungsgebiet: Multiples  
Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination  
mit Pomalidomid und Dexamethason**

Berlin, den 22. November 2021

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1231,

Auftrag: A21-101, Version 1.0, Stand: 28.10.2021:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4963/2021-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-716.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4963/2021-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-716.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2021-08-01-D-716:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/725/>

## **Inhaltsverzeichnis**

TEIL 1: Allgemeine Aspekte .....	4
Einleitung .....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte .....	4
Eingeschlossene Studien .....	4
Ergebnisse .....	5
Mortalität.....	5
Gesamtüberleben.....	5
Morbidität.....	6
PFS .....	6
Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	6
Nebenwirkungen .....	6
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).....	6
Abbruch wegen UE .....	6
Leukopenie.....	6
Pneumonie .....	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
Fazit .....	7
Literaturverzeichnis.....	7

## **TEIL 1: Allgemeine Aspekte**

### **Einleitung**

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der an das CD38-Protein bindet, das auf der Oberfläche von Zellen bei einer Vielzahl maligner hämatologischer Erkrankungen, einschließlich klonaler Plasmazellen des multiplen Myeloms, sowie auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität (1).

Daratumumab ist unter anderem in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom zugelassen, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär waren gegenüber Lenalidomid oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (1). Es wird im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation bewertet.

Der G-BA hat hieraus zwei Fragestellungen formuliert.

Fragestellung 1 umfasst erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren.

Fragestellung 2 umfasst erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die bereits  $\geq 2$  vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kam.

Zur Fragestellung 1 hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine geeigneten Daten eingereicht. Somit ist ein Zusatznutzen für Fragestellung 1 nicht belegt.

Im Folgenden wird somit nur auf Fragestellung 2 eingegangen.

## **TEIL 2: Spezifische Aspekte**

### **Eingeschlossene Studien**

Für Fragestellung 2 hat der pU aus den vom G-BA definierten möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien „Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)“ gewählt.

Hierfür wurden Daten aus der noch laufenden, zulassungsrelevanten, multinationalen, multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten, randomisierten Studie der Phase III APOLLO (2) zum Vergleich Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (DPd) gegen Pomalidomid + Dexamethason (Pd) eingereicht. Für die frühe Nutzenbewertung ist jedoch nur eine Teilpopulation der APOLLO-Studienpopulation relevant. Es lassen sich somit aus den vorliegenden Daten der Studie APOLLO ausschließlich Aussagen treffen für einen Teil der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation: Patienten mit  $\geq 2$  vorherigen Therapien und einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie. Für Patienten mit einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapie liegen keine relevanten Daten vor. Die für die Bewertung relevante Teilpopulation besteht somit aus 135 Patienten.

Der primäre Endpunkt der Studie APOLLO war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Die im Dossier des pU für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ gewählte Operationalisierung „Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses“ ist aus klinischer Sicht ungeeignet, insbesondere weil die unerwünschten Ereignisse (UE) in einem Arm substanzgruppenbedingt regelhaft früher auftreten (z. B. Zytopenien bei Zytostatika vs. Signaltransmissionshemmer). Die kumulativen Inzidenzen der UE sind insgesamt relevanter und sollten vorrangig bewertet werden, so wie es auch bei der Zulassung durch die EMA erfolgte (3). Weil sich Daratumumab-induzierte UE abgesehen von Infusionsreaktionen nicht typischerweise früh nach Erstgabe manifestieren, ist dies im vorliegenden Verfahren aber nicht von entscheidender Bedeutung. [Dossier pU, Modul 4B, S. 62, S. 850]

Der pU reklamiert im Modul 4B (S. 62 und S. 850) eine „Verlängerung der Zeit bis zu einer symptombegleiteten Progression“ als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Dieser Parameter war weder als sekundärer noch als explorativer Endpunkt präspezifiziert, ist somit als Post-hoc-Analyse einzuordnen und auch wegen fehlender positiver Effekte in der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) für die Bewertung nicht relevant.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität, HRQoL und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression bzw. für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage erhoben wurden.

## **Ergebnisse**

### **Mortalität**

#### **Gesamtüberleben**

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

- DPd-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. Pd-Arm n. e. (Hazard Ratio [HR] 0,84; p = 0,432)

Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht reif für die Berechnung eines medianen Gesamtüberlebens. Zum jetzigen Zeitpunkt besteht kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzend werden deshalb die vom IQWiG nicht berücksichtigten Daten zum PFS dargestellt.

## Morbidität

### PFS

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

- DPd-Arm 12,42 Monate vs. Pd-Arm 6,54 Monate (HR 0,61; p = 0,0017)

### Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen für diese Endpunkte, außer für „Zukunftsperspektive“ und „Körperbild“, bei denen es aber eine Effektmodifikation durch das Alter bzw. das Geschlecht gab.

#### „Zukunftsperspektive“

Für Patienten < 65 Jahren bei Studieneinschluss ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im DPd-Arm im Vergleich zum Pd-Arm. Für Patienten ≥ 65 Jahren bei Studieneinschluss zeigte sich dieser Vorteil nicht.

#### „Körperbild“

Für Männer ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im DPd-Arm im Vergleich zum Pd-Arm. Bei Frauen zeigte sich dieser Vorteil nicht.

## Nebenwirkungen

Die gewählte Operationalisierung des Endpunktes „Nebenwirkungen“ ist aus klinischer Sicht nicht zielführend. Da die kumulativen Inzidenzen in den zwei Therapiearmen nicht gegeneinander statistisch ausgewertet wurden, kann leider nur ein numerischer Vergleich stattfinden. Auffällige Unterschiede in den Nebenwirkungsraten gab es für folgende Endpunkte:

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- DPd-Arm 51,9 % vs. Pd-Arm 41,7%

### Abbruch wegen UE

- DPd-Arm 8,3 % vs. Pd-Arm 3,8 %

### Leukopenie

- DPd-Arm 15 % vs. Pd-Arm 5,3 %

### Pneumonie

- DPd-Arm 15,8 % vs. Pd-Arm 6,8 %

Ein höherer Schaden im DPd-Arm ist somit nicht ausgeschlossen

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

DPd ist offensichtlich die effektivere Therapie, was sich an dem etwa doppelt so langen PFS und der deutlich längeren Therapiedauer innerhalb der Studie in diesem Arm zeigt. Entsprechend ist auch zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Vergleichsarm ein wesentlich größerer Anteil an Folgetherapien dokumentiert, so auch die häufige Gabe von Daratumumab nach Pd. Da jedoch die Daten zum Gesamtüberleben noch nicht reif für die Berechnung eines medianen Gesamtüberlebens sind, kann zu diesem Zeitpunkt ein Zusatznutzen nicht als belegt angesehen werden. In den übrigen eingeschlossenen Endpunkten besteht aus Sicht der AkdÄ kein relevanter Unterschied zwischen den Therapiearmen, sodass der Einschätzung des IQWiG zugestimmt wird, dass für Daratumumab in der hier untersuchten Indikation kein Zusatznutzen besteht.

## Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist ein **Zusatznutzen nicht belegt** für erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren und für erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits  $\geq 2$  vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor erhielten, und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

## Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Darzalex® 1800 mg Injektionslösung". Stand: Juli 2021.
2. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 801-812.
3. European Medicines Agency (EMA): Darzalex® – Daratumumab: EPAR (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0044-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 12. November 2021). EMA/CHMP/266131/2021, Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0044. 20. Mai 2021.