

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

**Daratumumab
Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14):
Multiples Myelom, neu diagnostiziert,
Patienten für autologe
Stammzelltransplantation nicht geeignet,
Kombination mit Lenalidomid und
Dexamethason (Orphan Drug)**

Berlin, den 24. Januar 2022

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 (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1266,

Auftrag: A21-126, Version 1.0, Stand: 22.12.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-736.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-10-01-D-736:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/744/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	4
Eingeschlossene Studie	5
Eingeschlossene Endpunkte	5
Mortalität.....	5
Morbidität.....	6
Unerwünschte Ereignisse (UE)	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	8
Literaturverzeichnis.....	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 κ -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-Glykoprotein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität (1).

Daratumumab ist unter anderem in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, zugelassen. Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Daratumumab in dieser Indikation geprüft.

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 Daratumumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison 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
	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
<small>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</small>	

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu, weist jedoch darauf hin, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ausgewählte ZVT aus heutiger Sicht für die Erstlinie nicht mehr zu den Therapieoptionen erster Wahl gerechnet wird. In den aktualisierten Leitlinien wird für den Regelfall eine Dreifachkombination empfohlen (2;3).

Eingeschlossene Studie

Es wurde die zulassungsrelevante, noch laufende, multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie der Phase III „MAIA“(4-7) zum Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (DLd) vs. Lenalidomid + Dexamethason (Ld) eingeschlossen.

Gemäß Einschlusskriterien wurden solche Patientinnen und Patienten als nicht geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) angesehen, die jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder die mindestens 65 Jahre alt waren. Ein Alter von 65 Jahren oder höher als Grenze für die Eignung für eine ASZT ist jedoch für sich allein kein ausreichendes Kriterium. Es hätte eine patientenindividuelle Prüfung der Transplantationsfähigkeit vorgenommen werden sollen. Des Weiteren führt diese Unsicherheit dazu, dass das IQWiG keine Subgruppenanalysen berücksichtigt, da diese als nicht interpretierbar eingestuft werden.

Es wurden 737 Patientinnen und Patienten auf die beiden Therapiearme randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), welches allerdings vom IQWiG nicht berücksichtigt wird, da es sich hierbei nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand (erhoben mit der EuroQoL-5-Dimensionen-Questionnaire Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS)), Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (erhoben mit dem „European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30“ (EORTC QLQ-C30)), sowie unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Nachbeobachtungszeit für UE betrug 30 Tage nach Ende der Studienteilnahme, was deutlich zu kurz ist für die Beurteilung verzögert auftretender UE.

Die Operationalisierung der UE erfolgte als „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“. Diese Operationalisierung ist aus klinischer Sicht inadäquat. Vielmehr müssen die kumulativen Inzidenzen der UE in den Therapiearmen statistisch analysiert werden, um die Nebenwirkungsraten miteinander vergleichen zu können.

Das offene Studiendesign geht mit einem hohen Verzerrungspotenzial einher. In dem Fall der MAIA-Studie resultiert ein weiterer Nachteil daraus, dass keine Placebo-Infusionen anstelle von Daratumumab im Vergleichsarm gegeben wurden. Dadurch sind UE mit Bezug zu diesen Infusionen (z. B. „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“) nicht im Vergleich beurteilbar.

Eingeschlossene Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten

- DLd-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. Ld-Arm n. e. (Hazard Ratio [HR] 0,68; p = 0,001)

Morbidität

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Für den Endpunkt „Symptomatik“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für DLd in den Items „Schmerzen“ und „Dyspnoe“.

Für den Endpunkt „HRQoL“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für DLd in den Items „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

UE gesamt:

- DLd 364/364 (100 %) vs. Ld 363/365 (99,5 %)

Schwerwiegende UE:

- DLd 281/364 (77,2 %) vs. Ld 257/365 (70,4 %)

Schwere UE (CTCAE Grad 3–5):

- DLd 350/364 (96,2 %) vs. Ld 324/365 (88,8 %)

Abbruch wegen UE:

- DLd 176/364 (48,4 %) vs. Ld 363/365 (35,9 %)

Schüttelfrost:

- DLd 49/364 (13,5 %) vs. Ld 6/365 (1,6 %)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

- DLd 267/364 (73,4 %) vs. Ld 179/365 (49,0 %)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

- DLd 149/364 (40,9 %) vs. Ld 98/365 (26,8 %)

Schwere Neutropenie (CTCAE Grad 3–5):

- DLd 197/364 (54,1 %) vs. Ld 135/365 (37,0 %)

Schwere Anämie (CTCAE Grad 3–5):

- DLd 61/364 (16,8 %) vs. Ld 79/365 (21,6 %)

Schwere Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE Grad 3–5):

- DLd 20/364 (5,5 %) vs. Ld 35/365 (9,6 %)

Infusionsassoziierte Reaktion (CTCAE Grad 1–2) (4):

- DLd 149/364 (40,9 %)

Infusionsassoziierte Reaktion (CTCAE Grad 3–5) (4):

- DLd 10/364 (2,7 %)

Insgesamt scheinen die Nebenwirkungsraten im DLd-Arm numerisch höher zu sein als im Ld-Arm.

Ein weiteres Problem bei der Therapie mit Daratumumab entsteht durch die Auswirkungen auf die transfusionsmedizinische Vorgehensweise bei der Auswahl geeigneter Blutkonserven. Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und interferiert mit transfusionsmedizinischen Antikörpersuchtests, der Antikörperidentifizierung und Verträglichkeitsproben. Dies wird unter dem Abschnitt 4.5 in der IQWiG-Dossierbewertung entsprechend den Herstellerangaben dargelegt, und ist, neben den potenziellen Infusionsreaktionen, klinisch relevant im Falle einer bestehenden Transfusionsindikation.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aufgrund von Schwächen der Studie (u. a. Alter als Grenze für ASZT, offenes Studiendesign) kann allenfalls ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Es besteht ein OS-Vorteil für DLd in der MAIA-Studie. Die Dreifach-Kombination DLd ist jedoch toxischer als die Zweifach-Kombination Ld, was sich aber in der MAIA-Studie nicht in einem negativen Effekt auf die Morbidität niederschlägt. Daher besteht in der Zusammenschau ein Zusatznutzen für Daratumumab in dieser Indikation. Die AkdÄ stimmt insgesamt der Bewertung des IQWiG zu, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht, allerdings muss auf die Schwächen der Studie hingewiesen werden.

Die Myelomtherapie erfolgt in der Regel über mehrere Therapiesequenzen und das OS wird daher auch von der Qualität der Folgetherapien beeinflusst. Daher wäre für die Patientinnen und Patienten mit nachfolgenden Therapien aus dem Kontrollarm eine explorative OS-Subgruppenanalyse nach dem Kriterium „Daratumumab-Folgetherapie: ja/nein“ sinnvoll, insbesondere da nur 21 % der Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm (bzw. nur 46 % der Kontrollarmpatientinnen und -patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhielten) eine Daratumumab-assoziierte Folgetherapie erhalten haben (8).

Es ist letztlich unklar, wieviele der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aufgrund eines guten Allgemeinzustandes (also nicht „fragil“) und unabhängig vom Alter für eine ASZT infrage gekommen wären. Es haben laut der vorliegenden Unterlagen nur 3 von 114 (DLd-Arm) bzw. 6 von 186 (Ld-Arm) Patientinnen und Patienten als direkte Folgetherapie eine ASZT erhalten (IQWiG Dossierbewertung, Tabelle 11, S. 21). [IQWiG Dossierbewertung, S. 21, Tab. 11]

Eine aktuelle Publikation (6), zur Analyse des „Frailty“-Kriteriums in der MAIA-Studie zeigt, dass es zahlreiche Patientinnen und Patienten gab, die nicht wegen ihrer „Fragilität“, sondern nur wegen des Alters als ungeeignet für eine ASZT eingestuft worden waren. Diese Patientinnen und Patienten hatten ebenso wie die fragilen Patientinnen und Patienten einen signifikanten Vorteil im PFS durch die Kombination mit Daratumumab. Eine Auswertung des OS-Vergleichs liegt für diese Subgruppenanalyse allerdings nicht vor. Letzten Endes können die vorgelegten Subgruppenanalysen lediglich als hypothesegenerierend betrachtet werden. Deshalb sollten weitere Untersuchungen folgen, da es Hinweise bezüglich Patientinnen- und Patientensubgruppen gibt, die nicht von Daratumumab profitieren – z. B. Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, Stadium I oder „High-risk“-Zytogenetik (5).

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Daratumumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Darzalex® 1800 mg Injektionslösung". Stand: Juli 2021.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - multiple myeloma: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445> (letzter Zugriff: 14. Januar 2022). Version 4.2022, Stand: 14. Dezember 2021.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/018-035OL.html> (letzter Zugriff: 14. Januar 2022). AWMF-Register-Nummer: 018/035OL. Langversion 1.01 (Konsultationsfassung), Stand: Juni 2021.
4. Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2104-2115.
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* 2021; 22: 1582-1596.
6. Facon T, Cook G, Usmani SZ et al.: Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia* 2022; Epub ahead of print.
7. Perrot A, Facon T, Plesner T et al.: Health-related quality of life in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: findings from the phase III MAIA trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 227-237.
8. 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 (Supplementary Appendix). *Lancet Oncol* 2021; 22: 1582-1596.