

**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, nach mind. 1 Vortherapie,
Kombination mit Lenalidomid und
Dexamethason oder Bortezomib und
Dexamethason**

Berlin, den 21. Juli 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –
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, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1377,

Auftrag: A22-40, Version 1.0, Stand: 28.06.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5646/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-812.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-04-01-D-812:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/809/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Einleitung.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Bewertung der AkdÄ.....	5
Studien (5-10)	5
Bewertung der AkdÄ.....	5
Endpunkte Nutzen.....	6
Dossierbewertung des IQWiG.....	6
Mortalität.....	6
Morbidität.....	6
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	7
Bewertung der AkdÄ.....	7
Endpunkte Schaden.....	7
Dossierbewertung des IQWiG.....	7
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten).....	7
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (CTCAE Grad ≥ 3) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten).....	8
Abbruch wegen UE (mindestens eine Wirkstoffkomponente) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten).....	8
Spezifische UE	8
Bewertung der AkdÄ.....	8
Subgruppenanalysen	9
Dossierbewertung des IQWiG.....	9
Bewertung der AkdÄ.....	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeiten des Zusatznutzens.....	9
Dossierbewertung des IQWiG.....	9
Bewertung der AkdÄ.....	9
Fazit.....	10
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Daratumumab bereits 2017 in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.02.2018 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2021 aus. Mit Beschluss vom 17.06.2021 wurde die Befristung bis zum 01.04.2022 verlängert (1).

Die Befristung erfolgte, da die Bewertung auf einer Zwischenauswertung der Studien CASTOR und POLLUX beruhte und die Daten zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 30.06.2016 eine geringe Anzahl an Ereignissen aufwiesen. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auftragsgemäß ausschließlich auf die Fragestellung A der Erstbewertung (erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben). Aus Sicht der AkdÄ bestand für diese Patientengruppe ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (2). In seinem Beschluss vom 15.02.2018 sah der G-BA für diese Fragestellung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (3).

Für die Neubewertung nach Fristablauf wurde gefordert, dass im Dossier zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wurden, die Ergebnisse der finalen Analyse nach Erreichen von 330 bzw. 320 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus den Studien POLLUX und CASTOR vorgelegt werden (4).

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. [IQWiG Dossierbewertung, S. 13, Tab. 4]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none">• Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder• Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder• Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder• Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder• Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder• Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe vor, sondern schließt alle vom G-BA genannten Wirkstoffe ein.

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

c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird.

Bewertung der AkdÄ

Die vom G-BA getroffene Festlegung der ZVT ist für die Fragestellung adäquat. Allerdings wurden in den berichteten Studien Kombinationen mit zwei Wirkstoffen als Vergleichsarm verwendet, die innerhalb der vorgegebenen ZVT als wenig intensive Varianten einzustufen sind. Intensivere unter den als ZVT vorgeschlagene Varianten (z. B. Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) hätten eventuell zu geringeren Unterschieden im Vergleich mit den Daratumumab-Kombinationen geführt.

Studien (5-10)

Bewertung der AkdÄ

Der Patientenanteil mit kaukasischer Abstammung ist in den eingereichten Studien hoch. Ein relevanter Anteil der Studienzentren liegt jedoch in Staaten, deren Gesundheitssystem hochpreisige (Antikörper-)Folgetherapien nicht regelhaft für alle geeigneten Patienten bereitstellt, u. a. in Brasilien, Mexico, USA, Russland, Ukraine, Polen, Türkei (Modul 4A S. 135–136). Ein Vergleich der Ergebnisse zum OS in diesen Staaten mit denen in Westeuropa liegt nicht vor. Hierdurch ist die Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem erschwert. [IQWiG Dossierbewertung, S. 14–33]

Ein Teil der Kontrollarmpatienten erhielt im Verlauf eine Folgetherapie mit Daratumumab. Die Angaben des pU zu Folgetherapien mit Daratumumab beziehen sich auf

Studienteilnehmer mit Folgetherapien (Modul 4A S. 153 und 156), die des IQWiG beziehen sich auf alle Studienteilnehmer. Im POLLUX-Kontrollarm erhielten 43,4 % der Studienteilnehmer bzw. 58,1 % der Folgetherapiepatienten Daratumumab als Folgetherapie. Im CASTOR-Kontrollarm erhielten 52,7 % der Studienteilnehmer bzw. 62,5 % der Folgetherapiepatienten Daratumumab als Folgetherapie. [IQWiG Dossierbewertung, S. 30–33]

Angesichts der sehr langen Nachbeobachtungszeit ist zu kritisieren, dass ca. 40 % der Kontrollarmpatienten mit Folgetherapien keinen CD-38-Antikörper erhielten. Eine Ursache hierfür wird in den Unterlagen nicht genannt, denkbar ist der Einfluss einer Untertherapie in Gesundheitssystemen mit geringeren Ressourcen.

Des Weiteren mindert das offene Design die Aussagekraft zu Toxizität, Morbidität und Lebensqualität.

Endpunkte Nutzen

[IQWiG Dossierbewertung, S. 39–46]

Dossierbewertung des IQWiG

Mortalität

Gesamtüberleben (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)

Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:

- Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm:
Hazard Ratio (HR) 0,74 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,63–0,86); $p < 0,001$

Für den Endpunkt OS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Daratumumab. Daraus ergibt sich für das IQWiG ein Beleg für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur ZVT.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)

Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:

- Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm:
HR 0,96 (95 % CI 0,80–1,15); $p = 0,647$

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist für das IQWiG damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)

Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:

- Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm:
HR 1,09 (95 % CI 0,94–1,26); $p = 0,266$

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist für das IQWiG somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)

Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:

- Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm
HR 0,94 (0,80–1,11); p = 0,475

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist für das IQWiG somit nicht belegt.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich für das IQWiG daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der ZVT. Bei Patienten < 65 Jahre sieht das IQWiG keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der ZVT, ein Zusatznutzen ist für das IQWiG damit nicht belegt.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG für die Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu.

Die Validität eines Subgruppenunterschiedes zwischen älteren und jüngeren Patienten in Bezug auf die soziale Funktion scheint aber biologisch fragwürdig. Dieses Ergebnis wurde allerdings nicht für die Gesamtbeurteilung verwendet.

Endpunkte Schaden

Dossierbewertung des IQWiG

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)

Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:

- Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm:
HR 1,16 (95 % CI 0,97–1,38); p = 0,102

Für den Endpunkt SUE zeigt sich für das IQWiG kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (CTCAE Grad ≥ 3) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)

Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:

- Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm:
HR 1,38 (1,20–1,59); $p < 0,001$

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur ZVT. Bei Patienten im ISS(Internationales Staging System)-Stadium I ergibt sich für das IQWiG daraus ein Beleg für einen höheren Schaden von Daratumumab gegenüber der ZVT. Bei Patienten in den ISS-Stadien II und III sieht das IQWiG keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab gegenüber der ZVT.

Abbruch wegen UE (mindestens eine Wirkstoffkomponente) (mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)

Metaanalyse Studien CASTOR und POLLUX:

- Daratumumab-Arm vs. Vergleichsarm:
HR 0,91 (95 % CI 0,70–1,17); $p = 0,450$

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE (mindestens eine Wirkstoffkomponente) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für das IQWiG für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur ZVT.

Spezifische UE

Für die Endpunkte Erbrechen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Diarrhö und Hypertonie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur ZVT. Daraus ergibt sich für das IQWiG für diese fünf spezifischen UE jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur ZVT.

Bewertung der AkdÄ

Schwere UE traten insbesondere bei Patienten im Stadium I im Daratumumab-Arm häufiger und früher auf. UE sind eine Sammelkategorie für zahlreiche unterschiedliche Effekte, was nicht näher diskutiert wird. Es fällt auf, dass ein großer Teil auf Zytopenien (teils asymptomatisch) zurückzuführen ist, die im Stadium I für die Patienten im Kontrollarm zunächst weniger ins Gewicht fielen. Dies ist kein Unterschied, der klinisch so relevant ist, dass er für die Gesamtbewertung eine wesentliche Bedeutung haben sollte. Auch eine Hypertonie sollte in der Regel unter konsequenter Behandlung nicht zu einem schwerwiegenden klinischen Problem führen.

Subgruppenanalysen

Dossierbewertung des IQWiG

Der pU legt 20 Subgruppenanalysen zu überwiegend präspezifizierten Merkmalen vor (Modul 4A S. 888). Das IQWiG wertet hiervon drei als relevant erachtete Merkmale aus: Geschlecht, Alter \leq 65 Jahre, ISS-Stadium I/II/III. Die hohe Zahl von Analysen vermindert die Aussagekraft. [IQWiG Dossierbewertung, S. 48–51]

Hinsichtlich des OS fand sich für keine der vielen prästratifizierten Subgruppen ein signifikanter Unterschied. Auch die Analyse nach ISS-Stadium I/II/III zeigte hierzu keine Interaktion (p-Werte: 0,697 in CASTOR und 0,959 in POLLUX; Modul 4A S. 888).

Ein höherer Schaden bezüglich UE \geq Grad 3 besteht im Gesamtkollektiv und in der Subgruppe mit ISS-Stadium I ($p < 0,001$). In den Subgruppen mit ISS-Stadium II und III besteht ein gleichgerichteter Trend, der Interaktionstest ist signifikant.

Bewertung der AkdÄ

Die Aussagekraft der Subgruppenanalyse wird durch die hohe Zahl von Subgruppen, die gleiche Richtung des Trends und das Fehlen einer plausiblen Begründung eingeschränkt. Angesichts der großen Zahl analysierter Subgruppenmerkmale kann eine Effektmodifikation bei einem p-Wert $< 5\%$ nicht direkt als signifikant bezeichnet werden. Außerdem sollte immer nach einer möglichen biologischen Erklärung gesucht werden, die solche Unterschiede für Subgruppen plausibel macht.

In Zusammenschau mit der Bewertung der schweren UE wie oben beschrieben teilt die AkdÄ nicht die vorgeschlagene unterschiedliche Bewertung abhängig vom ISS-Stadium.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeiten des Zusatznutzens

Dossierbewertung des IQWiG

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit multiplem Myelom im ISS-Stadium II oder III, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der ZVT und für Erwachsene mit multiplem Myelom im ISS-Stadium I, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der ZVT. [IQWiG Dossierbewertung, S. 51–58]

Bewertung der AkdÄ

Wegen der in Teilen nicht westeuropäischem Standard entsprechenden Folgetherapie sind die Studienergebnisse nicht uneingeschränkt auf die Versorgung in Deutschland übertragbar. Die AkdÄ sieht daher hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens statt eines Belegs einen Hinweis. Hinsichtlich des Ausmaßes sieht die AkdÄ wie das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Herunterstufung des Ausmaßes für die Subgruppe im ISS-Stadium I ist nicht gerechtfertigt.

Der Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen besteht für die Patienten aller drei ISS-Stadien (I–III).

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Daratumumab bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein [Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen](#).

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, Monotherapie; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4876/2021-06-17_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). Berlin, 17. Juni 2021.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Daratumumab (multiples Myelom), Nr. 562, A17-40, Version 1.0, Stand: 13.11.2017: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Daratumumab/Daratumumab-EN.pdf (letzter Zugriff: 14. Juli 2022). Berlin, Stand 6. Dezember 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). Berlin, 18. Februar 2018.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 562 Daratumumab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-40 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/a17-40_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). Köln, 13. November 2017.
5. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ et al.: Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020; 34: 1875-1884.
6. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al.: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319-1331.
7. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A et al.: Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 2018; 103: 2088-2096.
8. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V et al.: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: three-year follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20: 509-518.
9. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 754-766.
10. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K et al.: Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 2018; 103: 2079-2087.