

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. Juni 2025

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

**Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf,
systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie,
Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib, Dexamethason)**

veröffentlicht am 2. Juni 2025

Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1180

IQWiG Bericht Nr. 2012

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. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren betrifft die Erweiterung der Zulassung von Daratumumab (Darzalex®) auf die Therapie der systemischen Leichtketten-Amyloidose. Daratumumab ist zugelassen für die Erstlinientherapie in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason. Das Verfahren wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zur gleichen Bewertung der Zielpopulation. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte zVT nimmt die früher gültige Standardtherapie auf. Inzwischen ist Daratumumab / Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (Dara-CyBorD) zu einem eigenen Standard geworden. Es wird empfohlen bei Pat. mit niedrigem und intermediärem Risiko sowie bei Pat. mit hohem Risiko in adaptierter Form.
- Basis der Nutzenbewertung ist die finale Auswertung der internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie ANDROMEDA zum Vergleich der Kombination von Daratumumab / Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (D-CyBorD) gegenüber Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (CyBorD).
- Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führte zur Steigerung der Rate kompletter hämatologischer Remissionen, zur höheren Rate von Organansprechen, zur Verlängerung der Zeit bis zur Progression und jetzt auch zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab nicht gesteigert.
- Daratumumab wird nicht mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln kombiniert.

Die Kombination CyBorD-Daratumumab ist rasch zu einem Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit AL-Amyloidose geworden.

2. Einleitung

Amyloidosen sind seltene Proteinfaltungskrankheiten, bei denen sich Proteine infolge einer Konformationsänderung als unlösliche fibrilläre Aggregate ablagern [1]. Dies kann systemisch (Produktions- und Ablagerungsort verschieden) oder lokalisiert (Produktions- und Ablagerungsort ident) erfolgen. Die Nomenklatur richtet sich nach dem amyloidogenen Protein. Systemische Amyloidosen sind lebensbedrohliche Komplikationen von monoklonalen Gammopathien (Leichtketten, AL-Amyloidosen), chronischen Entzündungen (Serum Amyloid A, AA-Amyloidosen) oder sie treten im Rahmen einer monogenetischen Erkrankung familiär auf (am häufigsten Transthyretin, TTR-Amyloidosen).

Die bei uns häufigste Form ist die AL-Amyloidose (neben der Wildtyp ATTR Amyloidose, die hauptsächlich Männer älter als 75 Jahre betrifft).. Ihre Inzidenz beträgt 5-13 Personen pro Million Einwohner/Jahr in der

nordamerikanischen Bevölkerung [2]. Für Deutschland liegen noch keine exakten Zahlen vor, da die Erkrankung erst seit 2018 in einem Register erfasst wird. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit steigendem Alter zu. Männer erkranken häufiger als Frauen.

Bei 90% der Pat. mit AL-Amyloidose liegt als Ursache eine Plasmazell-Dyskrasie mit Expression einer monoklonalen Gammopathie (MG) vor; nur ca. 10% sind an einem symptomatischen multiplen Myelom oder einem B-Zell-Lymphom erkrankt. Bei den meisten Pat. wird daher die zu Grunde liegende klonale Knochenmarkerkrankung als monoklonale Gammopathie, Plasmazell-Dyskrasie (mit Signifikanz) oder smoldering myeloma bezeichnet.

Das Paraprotein, das zur Amyloidose führt, ist zu 80% lambda-positiv und meist durch das Fehlen einer schweren Kette in der Immunfixation im Serum gekennzeichnet. In der zytogenetischen Untersuchung des Knochenmarks mittels iFISH findet sich bei > 50% der Pat. eine Translokation t(11;14).

Erste Symptome wie Müdigkeit, Inappetenz, Gewichtsverlust oder verringerte körperliche Belastbarkeit sind unspezifisch, so dass in den seltensten Fällen, oder per Zufall bei einer Biopsie, eine Frühdiagnose gelingt. Wenn der Patient organbezogene Symptome entwickelt, ist es bereits häufig zu einer fortgeschrittenen Schädigung bzw. Störung der Organfunktion aufgrund massiver Amyloid-Ablagerungen gekommen.

3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei jeder AL-Amyloidose mit signifikantem Organbefall indiziert. Die Kriterien für die Organbefälle wurden in Konsensuskriterien definiert [3, 4]. Ziel der Therapie ist es, weitere Amyloidablagerungen zu verhindern. Konsekutiv kommt es dadurch zu einer Stabilisierung der Organfunktionen, bei einigen Pat. sogar zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung, z.B. Rückgang der Albuminurie.

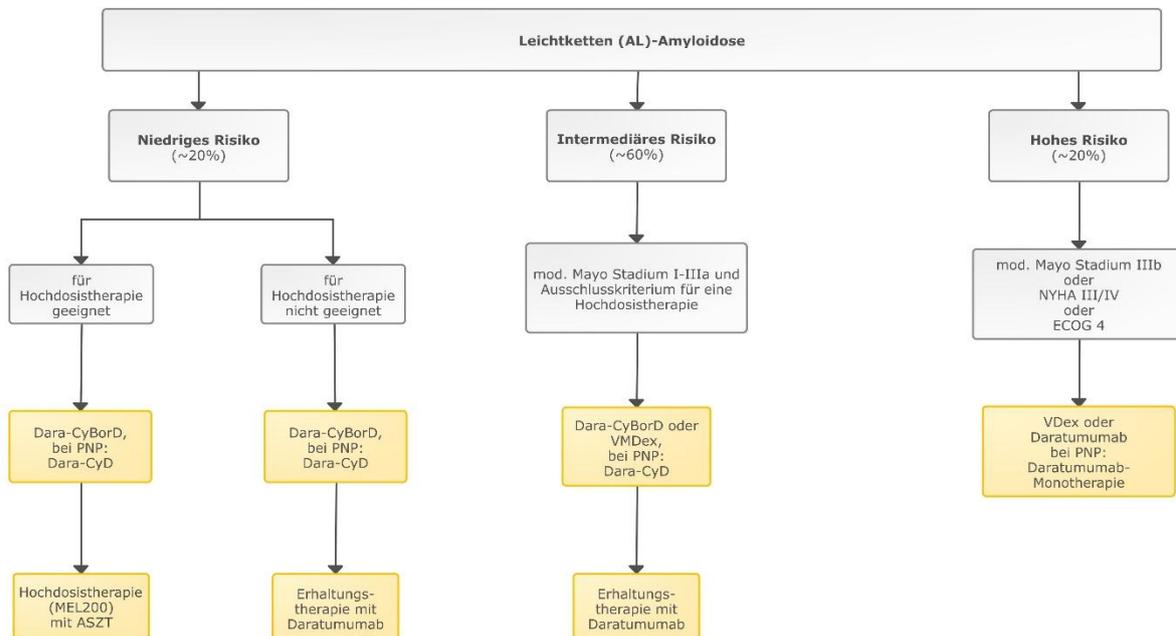
Die Therapieauswahl richtet sich nach den folgenden Kriterien:

Für die Auswahl der Therapie und der Dosierung sollten folgende Faktoren, welche das Risiko für therapieassoziierte Komplikationen beeinflussen können, herangezogen werden:

- Grad der Herzinsuffizienz (NYHA Stadium, TNT, NT-proBNP → bei Erstdiagnose kardiale Stadieneinteilung)
- Grad der Niereninsuffizienz (eGFR, Proteinurie → bei Erstdiagnose renale Stadieneinteilung)
- Alter
- Karnofsky-Index/ECOG
- Anzahl der betroffenen Organe
- Vorliegen einer Amyloidose-bedingten Polyneuropathie
- Vorliegen einer GI-Trakt-Beteiligung mit Resorptionsstörung

Ein Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt. Wenn möglich, sollen Pat. in Studien eingebracht werden.

Abbildung 1: Erstlinientherapie bei Leichtketten (AL)-Amyloidose [1]



Die meisten Pat. (75%) mit AL Amyloidose präsentieren sich bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium mit mehr oder weniger schweren Einschränkungen der Organfunktionen und sind daher oder aufgrund des Alters für eine Hochdosistherapie nicht geeignet. Die Chemotherapie inklusive der neuen Medikamente spielt daher eine übergeordnete Rolle in der Behandlung von AL-Amyloidose-Pat.. Welches Medikament primär eingesetzt wird, ist abhängig von der Schwere der Herz- oder Niereninsuffizienz (wie schnell soll eine Leichtkettensenkung erreicht werden), vom Allgemeinzustand des Pat. und ob eine symptomatische Polyneuropathie vorliegt (relative Kontraindikation für den Einsatz von Bortezomib).

Nach der Zulassung von Daratumumab im Juni 2021 ist die Kombinationstherapie mit Daratumumab-CyBorD (Cyclophosphamid-Bortezomib-Dexamethason) rasch zu einem neuen Standard geworden [1, 5].

Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD38. CD38 ist auf allen Plasmazellen und auf vielen anderen hämatopoetischen Zellen nachweisbar. Das Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen. Daratumumab ist als Monotherapie in der Therapie des refraktären Multiplen Myeloms in und verschiedenen Kombinationen zur Erst- und Zweitlinientherapie des Multiplen Myeloms zugelassen.

Ergebnisse der randomisierten Studie zu Daratumumab-CyBorD in der Erstlinientherapie der AL-Amyloidose sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Pat. mit AL-Amyloidose

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MOD-PFÜ ² (HR ³)	ÜL ⁴ (HR ³)
ANDROMEDA, Dossier	AL-Amyloidose, systemisch, neu diagnostiziert	CyBorD ⁵	CyBorD + Daratumumab	388	28,4 vs n.e. ^{6, 8} 0,46 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,62 p = 0,0106

¹ N – Anzahl Pat.; ² Major Organ Deterioration-Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁵ CyBorD – Cyclophosphamid, Bortezomib, Dexamethason; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁸ n. e. – nicht erreicht;

Aufgrund der Daten der ANDROMEDA-Studie war Daratumumab-CyBord im Januar 2021 von der FDA und im Juni 2021 von der EMA für die Erstlinientherapie der AL-Amyloidose zugelassen worden.

4. Dossier und Bewertung von Daratumumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Versorgung werden unterschiedliche Regime eingesetzt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (CyBorD) als patientenindividuell geeignete Therapie festgelegt. Das ist nachvollziehbar, entspricht seit der Zulassung von Daratumumab nicht mehr der Versorgungssituation.

Bortezomib inzwischen durchgängig subkutan appliziert wird.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie ANDROMEDA. In dieser Studie wurde Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason / Daratumumab (CyBorD – Dara) versus Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (CyBorD) verglichen. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose. Das mittlere Alter lag bei 63 Jahren. Am häufigsten war das Herz beteiligt, im Median waren 2 Organe betroffen.

Die Randomisierung erfolgte 1:1. Der finale Datenschnitt erfolgte am 15. November 2024.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in Studien bei diesem Krankheitsbild. Inzwischen waren zum Datenschnitt 114 Ereignisse dokumentiert. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Allerdings zeigt sich ab etwa 12 Monaten eine zunehmende Separation der Überlebenskurven mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Daratumumab-Arms (HR 0,62; p = 0,0106).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zum Fortschreiten schwerer Organschädigung (MOD-PFÜ) war einer der zahlreichen sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Definition in der Studie lautete: Überleben ohne Organfunktionsverschlechterung oder hämatologischer Progression (ein kombinierter Endpunkt, der auch Herz- oder Nierenversagen beinhaltete). Sie wurde durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio liegt bei 0,46.

Bei Differenzierung in Abhängigkeit von der Organfunktion zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Daratumumab sowohl bei der hämatologischen als auch bei der kardialen und der renalen Funktion.

4. 3. 2. 2. **Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS und der SF-36v2-Summskalen erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer sieht bei Auswertung der mittels EQ-5D VAS erfassten Verbesserung einen Vorteil zugunsten von Daratumumab, ebenfalls bei Dyspnoe.

Im IQWiG-Bericht werden keine signifikanten Unterschiede identifiziert.

4. 3. 2. 3. **Nebenwirkungen**

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE-Grad ≥ 3 traten in den beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf, **65,3** vs **60,6**%. Die Rate von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war mit **11,4** vs **9,0**% ebenfalls in den beiden Studienarmen gleich. Die vier häufigsten, schweren, unerwünschten Ereignisse waren Lymphozytopenie, Pneumonie, Herzinsuffizienz und Diarrhoe.

4. 4. **Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. **Kombinationstherapie**

Daratumumab wird nicht in Kombination mit anderen, ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

6. **Diskussion**

Daratumumab war der erste, zugelassene Anti-CD38-Antikörper. In der finalen Auswertung von ANDROMEDA bestätigt sich der positive Einfluss der Hinzunahme von Daratumumab zu einer etablierten Kombinationstherapie in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte. Zu diskutieren ist:

Mortalität

Die längere Nachbeobachtungszeit zeigt einen signifikanten und nachhaltigen, positiven Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit. Der in der ersten frühen Nutzenbewertung angedeutete Unterschied zugunsten von Daratumumab nach 12 Monaten hat sich substanziiert. Der Unterschied ist statistisch signifikant.

Wirksamkeit in Kombination mit anderen Arzneimitteln

Diese Frage ist offen. Der Einsatz von Daratumumab beschränkt sich auf Pat., die für eine Kombinationstherapie mit CyBorD geeignet sind. Bei Kontraindikationen werden andere Therapieregime eingesetzt, für die bisher kein ähnlicher Vorteil für Daratumumab nachgewiesen wurde.

Die Kombination CyBorD-Daratumumab ist der neue Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit AL-Amyloidose. Aus klinischer Sicht besteht ein klarer Zusatznutzen, da zusätzlich zur signifikant höheren Rate kompletter Remissionen eine hohe Rate des Organansprechens erzielt wird; dies ist mit einer Funktionsverbesserung der von der Amyloidose betroffenen Organe gleichzusetzen und wird ja dann auch in ein besseres Gesamt-Überleben übersetzt.

7. Literatur

1. Hegenbart U et al.: Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>
2. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al.: Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood 79:1817-1822, 1992. <http://www.bloodjournal.org/content/79/7/1817>.
3. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ et al.: Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood 114:4957-4959, 2009. [DOI:10.1182/blood-2009-07-230722](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-230722)
4. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al.: Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol 79:319-328, 2005. [DOI:10.1002/ajh.20381](https://doi.org/10.1002/ajh.20381)
5. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC et al.: Daratumumab-based treatment of immunoglobulin-light-chain amyloidosis. N Engl J Med 385:46-58, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2028631](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Ute Hegenbart und Prof. Dr. Stefan Schönland (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Abt. Hämatologie/Oncologie, Heidelberg) erarbeitet.