

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

8. Dezember 2025

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

**Daratumumab (neues Anwendungsgebiet,
Multiples Myelom, für Stammzelltransplantation nicht geeignet, Erstlinie,
in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)**

veröffentlicht am 17. November 2025

Vorgangsnummer 2025-08-15-D-1241

IQWiG Bericht Nr. 2135

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. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
 5. Kombinationstherapie
 6. Diskussion
 7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren betrifft die Anwendung von Daratumumab (Darzalex®) in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms (MM) bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet (autoSZT) sind. Daratumumab ist jetzt auch zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatz-nutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatz-nutzen	Ergebnis-sicherheit
<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason oder • Daratumumab, Bortezomib, Melphalan und Prednison oder • Bortezomib, Melphalan, Prednison oder • Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason oder • Thalidomid, Melphalan, Prednison oder • Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason (bei PNP oder PNP-Risiko) 	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie enthält die aktuell empfohlenen Therapieregime aus den Empfehlungen der Fachgesellschaften, führt aber auch nicht empfohlene Therapieregime auf. In der Versorgung findet darüber hinaus eine Entscheidung zwischen den beiden zugelassenen Anti-CD38-Antikörpern Daratumumab vs Isatuximab statt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie CEPHEUS zum Vergleich der Kombination von Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) gegenüber Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd). Die Auswertung im Dossier beschränkt sich auf die Pat. mit neu diagnostiziertem MM, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht als Ersttherapie geplant war. Dieses Kollektiv umfasst 294 der 392 in CEPHEUS rekrutierten Pat.
- Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führte zur Steigerung der Rate von Pat. ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD, 10^{-5}) und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert, allerdings liegt die bisherige Rate an Ereignissen unter 30% der Gesamtstudienpopulation. Die vom pU vorgelegte Berechnung der Gesamtüberlebenszeit ohne COVID-19-assoziierte Todesfälle halten wir für nicht korrekt, da Daratumumab als wesentliche Nebenwirkungen eine Neutropenie und Infektneigung macht.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab nicht signifikant gesteigert. Die Hinzunahme von Daratumumab hat keinen signifikanten Einfluss auf die Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome.
- In der Methodik des IQWiG werden die zulassungs- und leitlinienrelevanten Endpunkte des progressionsfreien Überlebens und der minimalen Resterkrankung nicht erfasst.

Mit der Quadruplet-Therapie aus Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) wird ein neuer Standard in der Induktionstherapie von Pat. etabliert, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln [1-3].

Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [4, 5]. Jährlich werden ungefähr 3.700 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 3.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

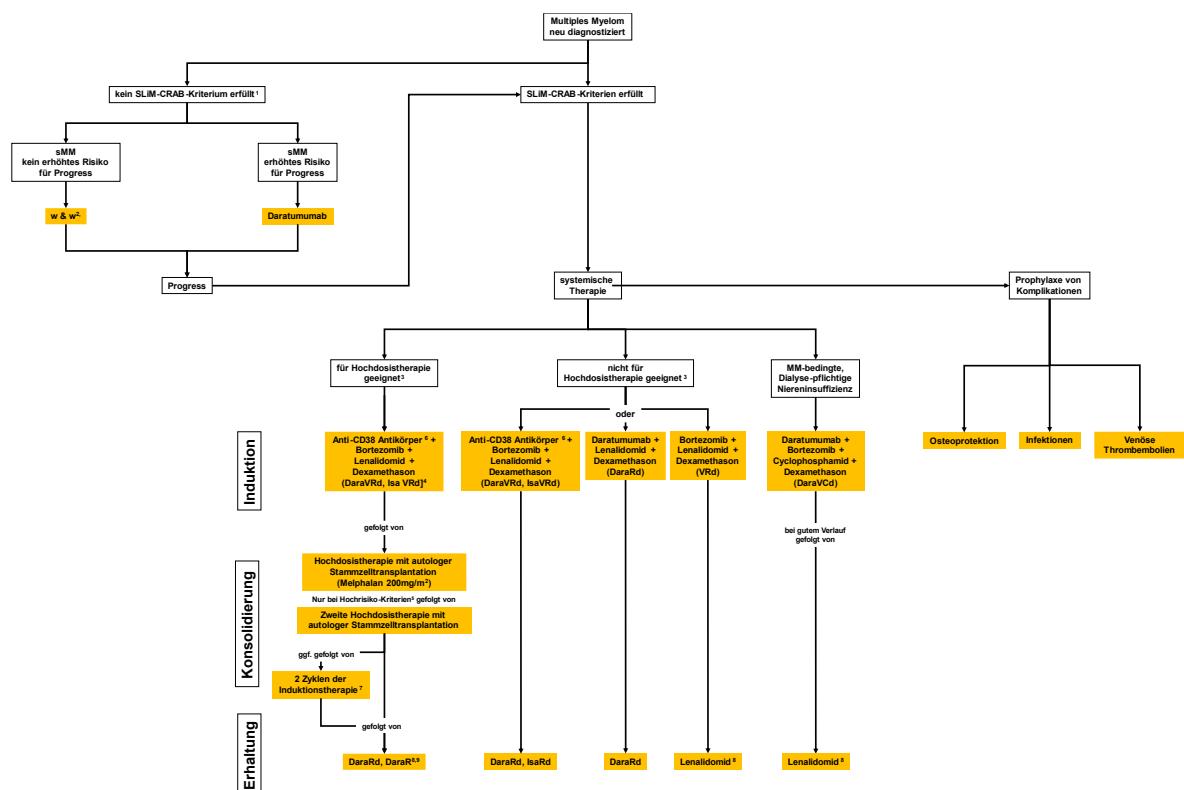
3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Pat. mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der sog. SLiM-CRAB Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [6]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [4, 5]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation führt auch in der Ära neuer Arzneimittel in der Erstlinientherapie zu einer Erhöhung der Rate kompletter Remissionen, zu einer Verbesserung der Ansprechtiefe und zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit gegenüber einer ausschließlichen medikamentösen Therapie. Die progressionsfreie Überlebenszeit ist länger nach Hochdosistherapie in der Erst- als in der Rezidivtherapie.

Ein aktueller Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die Erstlinientherapie [4]



Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD38. CD38 ist auf allen Plasmazellen und auf vielen anderen hämatopoetischen Zellen nachweisbar. Das Glycoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen.

Die Ergebnisse der CEPHEUS-Studie zu Daratumumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Pat. mit Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind

Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MRD Negativität ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
CEPHEUS [7], Dossier	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason + Daratumumab	289	39,3 vs 60,4 ⁸ 2,37 p = 0,0002	49,61 vs n.e. ⁹ 0,51 p = 0,0003	n. e. vs n. e. 0,66 p = 0,0682

¹ N – Anzahl Pat.; ² MRD Negativität auf dem Niveau von 10⁻⁵; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Daratumumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA zahlreiche Induktionstherapien festgelegt. Diese entsprechen nicht vollständig dem Stand des Wissens und der Versorgungssituation. Außerhalb der zur frühen

Nutzenbewertung anstehenden Kombination von Daratumumab + Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRD) werden in aktuellen Leitlinien empfohlen:

- Isatuximab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (IsaVRD)
- Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (DaraRd)
- Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd)
- Daratumumab / Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (DaraVCd) bei Myelom-bedingter Niereninsuffizienz

Konventionell dosiertes Melphalan und Thalidomid werden aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses derzeit nicht mehr empfohlen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie CEPHEUS. In dieser Studie wurde Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / niedrigdosiertes Dexamethason (D-VRd) mit Bortezomib / Lenalidomid / niedrigdosiertes Dexamethason (VRd) verglichen. Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers beschränkt sich auf die Pat. mit neu diagnostiziertem MM, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht als Ersttherapie geplant war. Dieses Kollektiv umfasst 294 der 392 in CEPHEUS rekrutierten Pat.

Das mediane Alter der Pat. lag bei 72 Jahren. Der ECOG Status war folgendermaßen verteilt:

- ECOG 0 37,7%
- ECOG 1 52,9%
- ECOG 2 9,3%

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der zweite Datenschnitt erfolgte am 7. Mai 2024.

Die Studie wurde in einem Peer Review Journal publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der zahlreichen, sekundären Endpunkte dieser Zulassungsstudie.

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts war der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen statistisch nicht signifikant.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war ein weiterer, sekundärer Endpunkt von CEPHEUS. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts im Daratumumab-Arm nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 49,61 Monaten. Der Unterschied war statistisch signifikant.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die MRD-Negativitätsrate auf dem Niveau von 10^{-5} war primärer Studienendpunkt von CEPHEUS. Sie wurde durch Daratumumab signifikant gesteigert von 39,3 auf 60,4% ($p = 0,0002$). Auch bei einem Schwellenwert auf dem Niveau von 10^{-5} war der Unterschied mit 26,9 vs 45,8% statistisch signifikant ($p=0,0007$).

4.3.2.3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 erfasst. Dabei zeigten sich keine patientenrelevanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.

4.3.2.4. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten im Daratumumab-Arm etwas häufiger auf als in der Kontrolle. Eine gute Übersicht gibt die Primärpublikation, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]

Event	D-VRd (n = 197)		VRd (n = 195)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Hematological adverse events, no. (%)				
Neutropenia	110 (55.8)	87 (44.2)	76 (39.0)	58 (29.7)
Thrombocytopenia	92 (46.7)	56 (28.4)	66 (33.8)	39 (20.0)
Anemia	73 (37.1)	26 (13.2)	62 (31.8)	23 (11.8)
Lymphopenia	36 (18.3)	24 (12.2)	34 (17.4)	20 (10.3)
Nonhematological adverse events, no. (%)				
Diarrhea	112 (56.9)	24 (12.2)	115 (59.0)	18 (9.2)
Peripheral sensory neuropathy	110 (55.8)	16 (8.1)	119 (61.0)	16 (8.2)
Peripheral edema	83 (42.1)	4 (2.0)	76 (39.0)	1 (0.5)
Constipation	75 (38.1)	4 (2.0)	82 (42.1)	5 (2.6)
Insomnia	63 (32.0)	4 (2.0)	63 (32.3)	2 (1.0)
Fatigue	63 (32.0)	18 (9.1)	60 (30.8)	16 (8.2)
Hypokalemia	58 (29.4)	24 (12.2)	25 (12.8)	12 (6.2)
Cataract	55 (27.9)	17 (8.6)	51 (26.2)	17 (8.7)
Back pain	55 (27.9)	6 (3.0)	43 (22.1)	6 (3.1)
Cough	53 (26.9)	1 (0.5)	38 (19.5)	2 (1.0)
Asthenia	51 (25.9)	7 (3.6)	40 (20.5)	5 (2.6)
Rash	50 (25.4)	5 (2.5)	48 (24.6)	3 (1.5)
Nausea	49 (24.9)	0	48 (24.6)	4 (2.1)
Pyrexia	46 (23.4)	2 (1.0)	30 (15.4)	1 (0.5)
Arthralgia	45 (22.8)	3 (1.5)	39 (20.0)	0
Decreased appetite	42 (21.3)	2 (1.0)	39 (20.0)	5 (2.6)
Dizziness	41 (20.8)	1 (0.5)	41 (21.0)	2 (1.0)
Infection	181 (91.9)	79 (40.1)	167 (85.6)	62 (31.8)

Event	D-VRd (n = 197)		VRd (n = 195)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Upper respiratory tract infection	78 (39.6)	1 (0.5)	64 (32.8)	1 (0.5)
COVID-19	75 (38.1)	22 (11.2)	48 (24.6)	9 (4.6)
Pneumonia	48 (24.4)	28 (14.2)	39 (20.0)	25 (12.8)
Urinary tract infection	41 (20.8)	7 (3.6)	29 (14.9)	5 (2.6)
Second primary malignancy, no. (%)	15 (7.6)	N/A	18 (9.2)	N/A
Any injection-related reaction, no. (%)	7 (3.6)	1 (0.5) ^b	N/A	N/A

Etwas erhöht waren vor allem die Raten an Neutropenie, Infektionen und Thrombozytopenie. Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei 7,9% im DaraVRd-Arm vs 19,0% im VRd-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG auf der Basis der institutseigenen Methodik identifiziert weder positive noch negative Effekte für DaraVRd im Vergleich zu VRd.

5. Kombinationstherapie

Daratumumab wird in dieser Kombination nicht regelhaft mit ‚neuen‘ Arzneimitteln kombiniert.

6. Diskussion

Dies ist eine weitere Studie zum Einsatz von Daratumumab in der Erstlinientherapie des MM. In Kombination mit der etablierten Kombination Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason führte Daratumumab zu Steigerung der Rate MRD-negativer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, letztere allerdings nicht signifikant auf dem Niveau von p=0,0682. Im Kontext der aktuellen Nutzenbewertung sind insbesondere die folgenden Punkte zu diskutieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Formal sind die vom G-BA festgelegte Elemente der ZVT korrekt. Insbesondere enthält sie auch die Kombination Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason, die früher als Standard für diese Indikation empfohlen wurde und deshalb als Vergleichsarm in CEPHEUS dient.

Nachdem zwischenzeitlich auch Isatuximab in Kombination mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (IsaVRD) in die Versorgung eingeführt wurde, ist das Portfolio der ZVT noch breiter geworden.

Thalidomid wird aufgrund des Risikos für eine therapielimitierende, irreversible periphere Neuropathie nicht empfohlen. In den letzten Jahren sind auch die höheren Kosten von Thalidomid im Vergleich zum generisch verfügbaren Lenalidomid ein Faktor geworden. Konventionell dosiertes Melphalan wird aufgrund des erhöhten Neutropenie-Risikos ebenfalls nicht mehr empfohlen.

Endpunkte

Kritisch ist die Bewertung der Endpunkte. Aufgrund der deutlich verbesserten Prognose von Pat. mit neu diagnostiziertem MM ist die Gesamtüberlebenszeit inzwischen ein schwieriger Endpunkt geworden. Die

Akzeptanz des Endpunktes ‚progressionsfreies Überleben‘ durch die Zulassungsbehörden ermöglicht den Zugang zu neuen, sicheren und wirksamen Arzneimitteln.

Die vom pU vorgelegte Berechnung der Gesamtüberlebenszeit ohne COVID-19-assoziierte Todesfälle halten wir für nicht korrekt, da Daratumumab als wesentliche Nebenwirkungen eine Neutropenie und Infektneigung macht.

Von besonderer, klinischer Relevanz ist aktuell die MRD-Rate. Sie ist ein gut standardisierter Parameter der Wirksamkeit geworden. Darüber hinaus hat sie sich jetzt auch zu einem Instrument der Therapiesteuerung entwickelt. Bei Pat. mit stabiler MRD-Negativität ist ein Stopp der Erhaltungstherapie möglich – ohne Einbußen der Langzeitwirksamkeit der eingesetzten Arzneimittel.

Vergleich mit anderen Therapieregimen

In der Versorgung relevant ist der Vergleich von Daratumumab mit Isatuximab. In der IMROZ-Studie bei Pat. im Alter ≥18 bis 80 Jahre führte die Kombination Isatuximab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason zu einer ähnlich hohen Rate an MRD-Negativität [8].

Die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason ist rasch zu einem der neuen Standards in der initialen Therapie von Pat. mit behandlungspflichtigem MM geworden, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind.

7. Literatur

1. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S et al.: Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J* 25:e599, 2017. [DOI:10.1038/bcj.2017.78](https://doi.org/10.1038/bcj.2017.78)
2. Terpos E, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA: The role of imaging in the treatment of patients with multiple myeloma in 2016. *Am Soc Clin Oncol Educ* 35:e407-417, 2016. [DOI:10.14694/EDBK_159074](https://doi.org/10.14694/EDBK_159074)
3. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S et al.: Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 33:657-664, 2015. [DOI:10.1200/JCO.2014.57.9961](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9961)
4. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
5. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html>
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
7. Usmani SZ, Facon T, Hungria V et al.: Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med* 31:1195-1202, 2025. DOI: [10.1038/s41591-024-03485-7](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03485-7)
8. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP et al.: Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 391:1597-1609, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2400712](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400712)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Martin Kortüm ((Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Elias Mai (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Dr. Hans Salwender, Asklepios-Klinik Altona, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, AK St. Georg, Hamburg) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.