

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

24. März 2025

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

**Daratumumab (neues Anwendungsgebiet,
Multiples Myelom, für Stammzelltransplantation geeignet, Erstlinie)**

veröffentlicht am 3. März 2025

Vorgangsnummer 2024-11-15-D-1138

IQWiG Bericht Nr. 1940

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 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	
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Induktionstherapie - Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason - Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason - Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason Hochdosistherapie - mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Erhaltung - Lenalidomid	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie entspricht den früheren Empfehlungen der Fachgesellschaften. Es fehlt die Kombination aus Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason, sie wurde in dieser Indikation regelhaft eingesetzt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie PERSEUS zum Vergleich der Kombination von Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (D-VRd) gegenüber Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd).
- Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führte zur Steigerung der Rate an Komplettremissionen, zur Erhöhung der Rate von Pat. ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert, allerdings liegt die bisherige Rate an Ereignissen unter 15% der Gesamtstudienpopulation.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab etwas gesteigert, erhöht ist die Rate an schweren Neutropenien und an Infektionen.

Mit der Quadruplet-Therapie aus Anti-CD38-Antikörper / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (D-VRd) wird ein neuer Standard in der Induktionstherapie von Pat. etabliert, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation 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 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

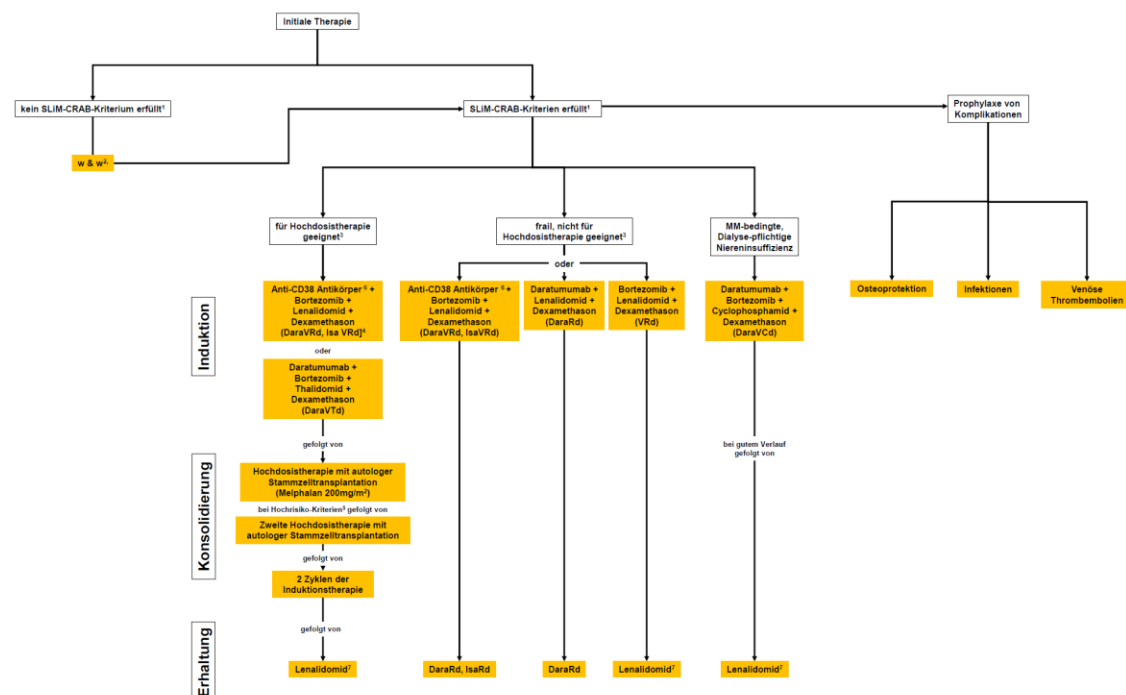
3. Stand des Wissens

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 Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen.

Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

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

Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥CR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
CASSIOPEIA, 2024 [7, 8]	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason + Daratumumab	1085		52,8 vs 83,7 ⁸ 0,61 p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,55 p < 0,0001
PERSEUS, 2024 [9], Dossier	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason + Daratumumab	709	70,1 vs 87,9 ⁶ p < 0,0001	n. e. vs n. e. ⁸ 0,42 p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,73 p = 0,1666

¹ N – Anzahl Pat.; ² sCR – stringent Complete Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten;

⁵ ÜL – Überlebenszeit 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 mehrere Induktionstherapien festgelegt. Diese entsprechen dem Stand des Wissens und der Versorgungssituation. Allerdings wird auch die Kombination Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRD) in der Versorgung eingesetzt. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich auch nach der Komorbidität und dem Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Kombination.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie PERSEUS. In dieser Studie wurde Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / niedrigdosiertes Dexamethason (D-VRd) mit Bortezomib / Lenalidomid / niedrigdosiertes Dexamethason (VRd) verglichen. Eingeschlossen wurden Pat. im Alter von 18-70 Jahren mit therapiepflichtigem Multiplem Myelom, die für eine Hochdosistherapie geeignet waren. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren, 62% der Pat. hatten einen ECOG Status 0. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Der erste Datenschnitt erfolgte am 1. August 2023, ein zweiter Datenschnitt erfolgte am 1. Februar 2024.

Die Studie wurde im New England Journal of Medicine publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der zahlreichen sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts war der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen statistisch nicht signifikant, auch nicht zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts. Allerdings lag die Anzahl von Ereignissen unter 15%, so dass definitive Aussagen zum Einfluss von Daratumumab auf die Gesamtüberlebenszeit noch nicht möglich sind.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt von PERSEUS. Sie wurde durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verlängert, mit einer Hazard Ratio von 0,42, Der Median wurde in beiden Studien-Armen noch nicht erreicht.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate von Pat. mit einer mindestens kompletten Remission ($\geq$ CR) lag im Daratumumab-Arm signifikant höher mit 87,9 vs 70,1%, auch die Rate von Pat. mit MRD-Negativität: 75,2 vs 47,5%. Anhaltend war die MRD-Negativität bei 64,8 vs 29,7% der Pat.

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

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-MY20 und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS 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 [9]

Table 3. Most Common Adverse Events (Safety Population).*

Event	D-VRd (N=351)		VRd (N=347)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	349 (99.4)	321 (91.5)	344 (99.1)	297 (85.6)
Hematologic adverse event				
Neutropenia	243 (69.2)	218 (62.1)	204 (58.8)	177 (51.0)
Thrombocytopenia	170 (48.4)	102 (29.1)	119 (34.3)	60 (17.3)
Anemia	78 (22.2)	21 (6.0)	72 (20.7)	22 (6.3)
Febrile neutropenia	34 (9.7)	33 (9.4)	38 (11.0)	35 (10.1)
Nonhematologic adverse event				
Diarrhea	214 (61.0)	37 (10.5)	188 (54.2)	27 (7.8)
Peripheral sensory neuropathy	188 (53.6)	15 (4.3)	179 (51.6)	14 (4.0)
Constipation	119 (33.9)	8 (2.3)	118 (34.0)	6 (1.7)
Pyrexia	111 (31.6)	8 (2.3)	109 (31.4)	9 (2.6)
Insomnia	95 (27.1)	8 (2.3)	61 (17.6)	6 (1.7)
Asthenia	94 (26.8)	12 (3.4)	89 (25.6)	9 (2.6)
Cough	85 (24.2)	1 (0.3)	51 (14.7)	0
Fatigue	84 (23.9)	10 (2.8)	92 (26.5)	18 (5.2)
Rash	82 (23.4)	9 (2.6)	94 (27.1)	17 (4.9)
Back pain	80 (22.8)	2 (0.6)	66 (19.0)	1 (0.3)
Peripheral edema	72 (20.5)	4 (1.1)	74 (21.3)	1 (0.3)
Nausea	71 (20.2)	2 (0.6)	58 (16.7)	2 (0.6)
Infection	305 (86.9)	124 (35.3)	266 (76.7)	95 (27.4)
Coronavirus disease 2019	123 (35.0)	12 (3.4)	83 (23.9)	4 (1.2)
Upper respiratory tract infection	111 (31.6)	2 (0.6)	87 (25.1)	6 (1.7)
Pneumonia	64 (18.2)	37 (10.5)	38 (11.0)	21 (6.1)
Second primary cancer	37 (10.5)	NA	25 (7.2)	NA
Any infusion-related reaction	21 (6.0)	3 (0.9)	NA	NA

* The safety population included patients who had received at least one dose of the assigned treatment. Adverse events of any grade that were reported in at least 20% of patients in either treatment group and grade 3 or 4 adverse events that were reported in at least 10% of patients in either treatment group are listed. NA denotes not applicable.

Etwas erhöht waren vor allem die Raten an Neutropenie, Infektionen und Thrombozytopenie. Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei 8,8% im D-VRd-Arm vs 21,3% im VRd-Arm.

Die mediane Zahl der nach Induktion gesammelten autologen Blutstammzellen lag im Daratumumab-VRd-Arm bei $5,5 \times 10^6/\text{kg}$ Körpergewicht, im Kontrollarm dagegen bei $7,34 \times 10^6/\text{kg}$ Körpergewicht.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG beschränkt sich im Wesentlichen auf das Fehlen eines direkten Vergleichs mit der vom G-BA festgelegten ZVT.

5. Kombinationstherapie

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

6. Diskussion

Daratumumab gehört zu einer eigenen Substanzklasse, zweites zugelassenes Präparat in dieser Substanzklasse ist Isatuximab. Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab bei Pat. mit nicht-vorbehandeltem Multiplem Myelom haben zur Zulassung in 4 Kombinationen geführt:

1. Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednison (für autoSZT nicht geeignet, TIE)
2. Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (für autoSZT nicht geeignet, TIE)
3. Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (für autoSZT geeignet, TE)
4. Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (für autoSZT geeignet, TE)

Im Kontext der aktuellen Nutzenbewertung sind insbesondere die folgenden Punkte zu diskutieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Formal ist die vom G-BA festgelegte ZVT korrekt. In der Versorgung wird die Kombination Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason allerdings nicht flächendeckend eingesetzt. Grund ist vor allem die therapielimitierende, irreversible periphere Neuropathie von Thalidomid. In den letzten Jahren sind auch die höheren Kosten von Thalidomid im Vergleich zum generisch verfügbaren Lenalidomid ein Faktor geworden.

Endpunkte

Primärer Endpunkt in diesem Verfahren war das progressionsfreie Überleben, darauf war die Zulassungsstudie gepowert. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter, auch numerisch sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Daratumumab. Das ist klinisch relevant, weil die Verlängerung der PFÜ auch zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie führte.

Laborchemisch bestätigt wird die hohe Wirksamkeit von Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason in PERSEUS durch die hohe Rate an Pat. mit MRD-Negativität.

Die Gesamtüberlebenszeit ist bei allen malignen Erkrankungen ein relevanter Endpunkt. Angesichts der Fülle an wirksamen und zugelassenen Arzneimitteln für das rezidierte / refraktäre MM und angesichts der sehr unterschiedlichen Verfügbarkeit dieser Arzneimittel in den verschiedenen Ländern / Regionen ist die Gesamtüberlebenszeit beim MM auch im Rahmen der Erstellung von Leitlinien zunehmend schwer zu bewerten.

Vergleich mit anderen Therapieregimen

Kurzfristig 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 [10]. Der Einsatz von Isatuximab in dieser Indikation und Kombination erfolgt im Off-Label-Use.

Die Kombination von Anti-CD38-Antikörpern mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason ist rasch zum neuen Standard in der initialen Therapie von Pat. mit behandlungspflichtigem MM geworden.

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/II/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. Moreau P, Attal M, Hulin C et al.: Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab Before and After Autologous Stem-Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CASSIOPEIA): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. Lancet 394:29-38, 2019. [DOI:10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)
8. Moreau P, Hulin C, Perrot A et al.: DARATUMUMAB (DARA) + BORTEZOMIB/THALIDOMIDE/DEXAMETHASONE (D-VTD) FOLLOWED BY DARA MAINTENANCE IN TRANSPLANT-ELIGIBLE (TE) NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (NDMM): >6-YEAR UPDATE OF CASSIOPEIA. EHA Congress, Abstract S204, 2024. [EHA Library - The official digital education library of European Hematology Association \(EHA\)](https://eha-library.org/)
9. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M et al.: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 390:301-313, 2024. [DOI:10.1056/NEJMoa2312054](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054)
10. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP et al.: Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2024. [DOI:10.1056/NEJMoa2400712](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400712)

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. Monika Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg), 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. Marc Raab (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Ralph Wäsch (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg), Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.