

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.08.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die RCT AQUILA. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Studie AQUILA

Die Studie AQUILA ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Daratumumab gegenüber keiner Intervention. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem schwelenden multiplen Myelom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms haben. Ein hohes Risiko war in der Studie definiert durch klonale Plasmazellen im

Knochenmark von $\geq 10\%$ und ≥ 1 der folgenden Kriterien: freie Leichtketten (FLC)-Verhältnis ≥ 8 bis < 100 , Serum-M-Protein ≥ 3 g/dl, klonale Plasmazellen im Knochenmark $> 50\%$ bis $< 60\%$, Immunglobulin (Ig)A-Subtyp, Immunoparese mit der Reduktion von 2 nicht betroffenen Ig-Isotypen.

Insgesamt wurden 390 Patientinnen und Patienten den beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt, 194 in den Interventionsarm, und 196 in den Vergleichsarm.

Die Behandlung mit Daratumumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation.

Der primäre Endpunkt der Studie AQUILA ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die Studie AQUILA liegt bisher 1 Datenschnitt vor. Dieser war geplant nach 165 PFS-Ereignissen und wurde am 01.05.2024 durchgeführt.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie AQUILA erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm keine Intervention, aber eine regelmäßige aktive Überwachung der Erkrankung. Bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression entsprechende Visiten zur aktiven Überwachung durchgeführt. Die Untersuchungsintervalle in der Studie AQUILA stellen eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten dar.

Definition eines hohen Risikos für die Entwicklung eines multiplen Myeloms in der Studie AQUILA

In der Studie AQUILA war ein hohes Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms definiert als klonale Plasmazellen im Knochenmark von $\geq 10\%$ und ≥ 1 der folgenden Kriterien:

- Serum-M-Protein ≥ 3 g/dl
- klonale Plasmazellen im Knochenmark $> 50\%$ bis $< 60\%$
- FLC-Verhältnis ≥ 8 bis < 100
- IgA-Subtyp
- Immunoparese mit der Reduktion von 2 nicht betroffenen Ig-Isotypen.

Diese Risikoklassifizierung entspricht nicht den aktuellen, von der Mayo Clinic entwickelten und mittlerweile etablierten Kriterien für das schwelende multiple Myelom mit einem hohen Progressionsrisiko (nachfolgend Mayo Risikokriterien genannt). Nach dieser neueren

Risikoklassifizierung müssen für ein hohes Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms ≥ 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Serum-M-Protein > 2 g/dl
- klonale Plasmazellen im Knochenmark > 20 %
- FLC-Verhältnis > 20 .

Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Gesamtpopulation der Studie AQUILA heran. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Im European Public Assessment Report der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wird die Abweichung der Risikoklassifizierung in der Studie AQUILA von den etablierten Mayo Risikokriterien beschrieben und diskutiert. Als Konsequenz aus der abweichenden Risikoklassifizierung hat die EMA die Zulassung explizit auf diejenigen Patientinnen und Patienten eingeschränkt, die ein hohes Risiko gemäß der Einschlusskriterien der Zulassungsstudie AQUILA aufweisen. Hierfür wurde in der Fachinformation [2] in Abschnitt 4.1 ein Verweis auf Abschnitt 5.1 eingefügt, aus dem die Kriterien für ein hohes Risiko ein multiples Myelom zu entwickeln gemäß der Studie AQUILA hervorgehen. Die Gesamtpopulation der Studie AQUILA entspricht somit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Daratumumab beim schwelenden multiplen Myelom und wird analog zum Vorgehen des pU zur Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie AQUILA als niedrig eingestuft.

Für alle Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen zwischen den Studienarmen. Ein weiterer Aspekt für ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ergibt sich für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30]), des Gesundheitszustands (visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und der nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UEs aus dem offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung. Zusätzlich wurden die Endpunkte der Symptomatik (EORTC QLQ-C30), des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) unter inadäquaten Folgetherapien beobachtet und die Erhebungsintervalle in der Nachbeobachtung waren zwischen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression und Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsprogression unterschiedlich. Dies sind 2 weitere Aspekte, die ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse begründen.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind nicht interpretierbar, da die im Vergleichsarm der Studie AQUILA verabreichten antineoplastischen Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nach der Entwicklung eines multiplen Myeloms nur unzureichend abbilden. Insgesamt wurden im Vergleichsarm nur 33,3 % der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie für das multiple Myelom erhalten haben, in dieser mit einem CD38-Antikörper behandelt. Über alle Folgetherapielinien haben maximale von 61 (58 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie mit CD38-Antikörpern erhalten.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Schmerzen und Dyspnoe

Für die Endpunkte Schmerzen und Dyspnoe zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab. Der Unterschied ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Mayo Risikokriterien für die Entwicklung eines multiplen Myeloms vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko nach den Mayo Risikokriterien ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Risiko nach den Mayo Risikokriterien ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im

Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Risiko nach den Mayo Risikokriterien für diesen Endpunkt nicht belegt.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Frauen in diesem Endpunkt nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

In der Studie AQUILA wurde Abbrüche wegen UEs nur im Interventionsarm erhoben. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen somit keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Männer in diesem Endpunkt nicht belegt.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Schlaflosigkeit (bevorzugter Begriff [PT], UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab. Es ergibt sich jeweils ein höherer Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Männer in diesem Endpunkt nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab gegenüber beobachtendem Abwarten sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den Endpunkten globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion ein geringer Zusatznutzen. Darüber hinaus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für eine Krankheitsprogression nach den Mayo Risikokriterien ein geringer Zusatznutzen für den Endpunkte Übelkeit und Erbrechen und für Patientinnen und Patienten mit dem Alter < 65 Jahre ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt Appetitverlust

Dem gegenüber steht eine Vielzahl negativer Effekte der Kategorie Nebenwirkungen mit erheblichen und beträchtlichen Ausmaßen. Es zeigt sich ein höherer Schaden mit erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und für Männer ein beträchtlicher Schaden bei der Gesamtrate der schweren UEs. Des Weiteren ergeben sich Nachteile für Daratumumab von beträchtlichem Ausmaß bei 8 nicht schwerwiegenden / nicht schweren spezifischen UEs. Insgesamt sind viele Patientinnen und Patienten im Interventionsarm von diesen UEs betroffen. So treten beispielsweise bei mehr als doppelt so vielen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (ca. 60 % vs. < 30 %) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Ca. die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ist von Erkrankungen des Nervensystems betroffen (ca. 49 % vs. 22 %).

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab.

Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.