

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

**Daratumumab (Neues Anwendungsgebiet: schwelendes
multiples Myelom (SMM))**

Vom 19. Februar 2026

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekostenermittlung	21
4. Verfahrensablauf	21
5. Beschluss	23
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
B. Bewertungsverfahren	33
1. Bewertungsgrundlagen	33
2. Bewertungsentscheidung	33
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2 Nutzenbewertung	33
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43

5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson.....	43
5.2	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....	85
5.3	Stellungnahme des vfa	92
5.4	Stellungnahme der Amgen GmbH	96
5.5	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	102
5.6	Stellungnahme DGHO, DSMM, GMMG.....	107
D. Anlagen		124
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	124
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	140

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Daratumumab (Darzalex) wurde am 1. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 18. Juli 2025 hat Daratumumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. August 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Darzalex als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Daratumumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation

Darzalex als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.02.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Es sind keine Arzneimittel explizit zur Behandlung des schwelenden multiplen Myeloms zugelassen.

Für das multiple Myelom sind Bendamustin, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan, Vincristin, Bortezomib, Daratumumab, Lenalidomid, Isatuximab, Thalidomid, Dexamethason, Prednisolon und Prednison zugelassen.

zu 2. Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen für das schwelende multiple Myelom in Betracht.

Für transplantable Personen mit multiplen Myelom kann die autologe sowie die allogene Stammzelltransplantation in Betracht kommen.

zu 3. Es liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Isatuximab – Beschluss vom 7. August 2025 (Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)
- Daratumumab – Beschluss vom 15. Mai 2025 (Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)
- Daratumumab – Beschluss vom 16. Mai 2024 (Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)
- Daratumumab – Beschluss vom 18. März 2022 (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)
- Daratumumab – Beschluss vom 20. August 2020 (in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms (Beschluss vom 20. Mai 2021)

Für transplantable Patientinnen und Patienten liegen zudem zwei Beschlüsse vor zur Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 4. Juni 2025) – Anlage II: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind (Beschlüsse vom 19. Dezember 2024, beide Beschlüsse gültig bis 31. Dezember 2026):

- Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei multiplen Myelom
- Allogene Stammzelltransplantation bei multiplen Myelom in der Erstlinientherapie

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind schriftliche Äußerungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der AkdÄ eingegangen.

Entsprechend der vorliegenden Evidenz wird unter anderem eine abwartende Strategie bei Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom empfohlen.

Als mögliche medikamentöse Intervention wird in der vorliegenden Evidenz Lenalidomid aufgeführt. Es liegen Studien zur Therapie des schwelenden multiplen Myeloms mit Lenalidomid als Monotherapie und in Kombination mit Dexamethason vor. Die Behandlung des schwelenden multiplen Myeloms mit Lenalidomid hat in der Versorgung jedoch einen unklaren Stellenwert und stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine regelhafte Therapieoption dar.

Entsprechend der schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der DGHO entspricht ein abwartendes und beobachtendes Vorgehen dem Standard bei Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation sowie der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis bestimmt der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts vom 01. Mai 2024 der laufenden offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie AQUILA vorgelegt, in der Daratumumab als Monotherapie gegenüber keiner Intervention verglichen wird.

Die Studie wird seit November 2017 in insgesamt 140 Zentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. In die Studie wurden 390 erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms eingeschlossen.

Das hohe Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms ist definiert als $\geq 10\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark und zusätzliches Zutreffen mindestens eines der folgenden Risikokriterien: Serum-M-Protein ≥ 3 g/dl, klonale Plasmazellen im Knochenmark $> 50\%$ bis $< 60\%$, FLC-Verhältnis ≥ 8 bis < 100 , IgA-Subtyp oder Immunoparese mit der Reduktion von 2 nicht betroffenen Ig-Isotypen.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Im Vergleichsarm der Studie wurde alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression eine Visite zur aktiven Überwachung durchgeführt. Dies wird als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ gewertet.

Zu der Risikodefinition in der Studie AQUILA

Die EMA hat die Zulassung von Daratumumab auf Patientinnen und Patienten beschränkt, die gemäß den Einschlusskriterien der Studie AQUILA ein hohes Risiko aufweisen. Von den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen 40,5 % gemäß den Mayo-

Kriterien ein hohes Risiko auf, ein multiples Myelom zu entwickeln. Die in der Studie verwendeten Risikokriterien entsprechen nicht den in der Versorgung etablierten, aktualisierten Mayo-Risikokriterien².

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wird in der Studie AQUILA operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Dieser Effekt bzw. die Übertragbarkeit dieses Ergebnisses der Studie AQUILA auf die Versorgungsrealität ist aufgrund der folgend genannten Gründe jedoch mit relevanten Unsicherheiten behaftet. Zunächst basiert der statistisch signifikante Unterschied auf einer geringen Anzahl an Ereignissen in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts, dabei ist der Median der Überlebenszeit in beiden Studienarmen nicht erreicht. In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. Dabei zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten in der Region „Westeuropa und USA“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Daratumumab und beobachtendem Abwarten.

Des Weiteren geht aus den Angaben zu den Folgetherapien hervor, dass nur ein relativ geringer Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie AQUILA, die eine Erstlinientherapie für das multiple Myelom erhalten haben, mit einem CD-38 Antikörper behandelt wurden. Für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom stellen jedoch die 3-fach und 4-fach Kombinationstherapien mit einem CD-38 Antikörper entsprechend des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse eine hochwirksame Behandlungsoption dar. Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben zu den Folgetherapien zeigen, dass 43,9 % der autologen Stammzelltransplantation (ASZT)-geeigneten und 53,1 % der ASZT-ungeeigneten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine den Empfehlungen für die Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms entsprechende Therapie erhielten.

Somit ist davon auszugehen, dass die Folgetherapien in der Studie AQUILA den aktuellen Versorgungsstandard nur unzureichend abbilden.

Im Ergebnis wird der statistisch signifikante Unterschied im Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie AQUILA, herangezogen. Der Vorteil basiert allerdings auf einer geringen Ereigniszahl und es bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität.

² Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood Cancer J 2018; 8(6): 59. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0077-4>.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie AQUILA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression zum multiplen Myelom gemäß den IMWG-Kriterien bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression zum multiplen Myelom“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)

Die Symptomatik wurde in der Studie AQUILA mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und der Symptomskala „Krankheitssymptome“ des krankheitsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Die selektive Erhebung der Symptomskala „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20 wurde im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer begründet. Aus der Erklärung des pharmazeutischen Unternehmers lässt sich nicht ableiten, dass die selektive Erhebung der Symptomskala „Krankheitssymptome“ in der Studie AQUILA sachgerecht ist. Die Ergebnisse der Symptomskala „Krankheitssymptome“ werden somit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung vor. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, wird für die Nutzenbewertung die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte Schmerzen und Dyspnoe zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Aus den Subgruppenanalysen liegen Effektmodifikationen für die Endpunkte „Übelkeit und Erbrechen“ und „Appetitverlust“ vor.

Bei dem Endpunkt Übelkeit und Erbrechen liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Risiko nach Mayo-Kriterien“ vor. Dabei zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko nach Mayo-Kriterien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab. Für Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Risiko nach Mayo-Kriterien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei dem Endpunkt Appetitverlust liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Dabei zeigt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Aus den Effektmodifikationen ergeben sich keine belastbaren Schlussfolgerungen für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, für die das Ergebnis der Gesamtpopulation herangezogen wird.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung vor. Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität ergibt sich ein moderater Vorteil zugunsten von Daratumumab.

Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie AQUILA mittels EORTC QLQ-C30 und der Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20.

Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen. Die Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20 wird aus den im Abschnitt „Symptomatik“ genannten Gründen ebenfalls nicht herangezogen.

Im EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab. Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich ein moderater Vorteil zugunsten von Daratumumab.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)

In der Studie AQUILA traten bei 96,9 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 82,7 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE) und Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Bei dem Endpunkt „Schwere UE“ liegt aus den Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ vor. Dabei zeigt sich für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine geeigneten Daten vor. In der Studie AQUILA wird im Vergleichsarm keine Intervention verabreicht, weshalb in dem Arm kein Therapieabbruch erfolgen kann. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab bei allen Endpunkten: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Schlaflosigkeit (PT, UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UEs).

Bei dem Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)“ liegt aus den Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ vor. Dabei zeigt sich für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Fazit zu den Nebenwirkungen

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der schweren UE und SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE eine Vielzahl von Nachteilen der Daratumumab-Therapie.

Aus den vorgenannten Effektmodifikationen ergeben sich keine belastbaren Schlussfolgerungen für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, für die das Ergebnis der Gesamtpopulation herangezogen wird.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich weder Vor- noch Nachteile für eine Behandlung mit Daratumumab.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben, legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie AQUILA vor, in der Daratumumab gegenüber beobachtendem Abwarten verglichen wird. Aus der Studie liegen Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Allerdings bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit dieses Ergebnisses der Studie AQUILA auf die Versorgungsrealität. Diesbezüglich zeigt sich in den Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. Dabei zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten in der Region „Westeuropa und USA“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Daratumumab und beobachtendem Abwarten. Des Weiteren ist hinsichtlich der Angaben zu den Folgetherapien davon auszugehen, dass die Folgetherapien in der Studie AQUILA den aktuellen Versorgungsstandard nur unzureichend abbilden. Neben diesen Unsicherheiten basiert das statistisch signifikante Ergebnis im Endpunkt Gesamtüberleben auf einer geringen Anzahl an Ereignissen in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Symptomskala „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor. Die Ergebnisse der Symptomskala „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20 werden aufgrund der selektiven Erhebung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität unter Berücksichtigung der signifikanten Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 ein moderater Vorteil zugunsten von Daratumumab.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (EORTC QLQ-C30; Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20) vor. Die Ergebnisse der Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20 werden aufgrund der selektiven Erhebung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung der signifikanten Vorteile in den Funktionsskalen „globaler Gesundheitsstatus“ und „emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ein moderater Vorteil zugunsten von Daratumumab.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.

Im Ergebnis wird für Daratumumab, insbesondere aufgrund der moderaten Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie AQUILA. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

In Bezug auf das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben bestehen relevante Unsicherheiten.

Für alle Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung als hoch eingestuft.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts vom 01. Mai 2024 der laufenden offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie AQUILA vorgelegt, in der Daratumumab als Monotherapie gegenüber beobachtendem Abwarten verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Allerdings bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit dieses Ergebnisses der Studie AQUILA auf die Versorgungsrealität. Diesbezüglich zeigt sich in den Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. Dabei zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten in der Region „Westeuropa und USA“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Daratumumab und beobachtendem Abwarten. Des Weiteren ist

hinsichtlich der Angaben zu den Folgetherapien davon auszugehen, dass die Folgetherapien in der Studie AQUILA den aktuellen Versorgungsstandard nur unzureichend abbilden. Neben diesen Unsicherheiten basiert das statistisch signifikante Ergebnis im Endpunkt Gesamtüberleben auf einer geringen Anzahl an Ereignissen in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Symptomskala „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20) vor.

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-MY20 werden aufgrund der selektiven Erhebung einzelner Skalen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung der statistisch signifikanten Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“ sowie in den Funktionsskalen „globaler Gesundheitsstatus“ und „emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 jeweils ein moderater Vorteil zugunsten von Daratumumab.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.

Im Ergebnis wird für Daratumumab, insbesondere aufgrund der moderaten Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch unter Berücksichtigung der Unsicherheiten als unterschätzt einzuordnen. Die Unterschätzung beruht maßgeblich darauf, dass bei der Berechnung der Zielpopulation nur neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom berücksichtigt werden. Patientinnen und Patienten, bei denen ein schwelendes multiples Myelom diagnostiziert wurde, das erst im Verlauf der Erkrankung zu einem schwelenden multiplen Myelom mit hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms fortschreitet, werden in der Berechnung nicht berücksichtigt.

Des Weiteren unterscheiden sich die Risikokriterien der Studien, mit denen der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms identifiziert wurde, von der Definition eines hohen Risikos gemäß der Studie AQUILA und dementsprechend der Zulassung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Januar 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung sind seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest beziehungsweise Coombs-Test). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 8:</u> (wöchentliches Dosierungsschema): 1 x pro 7-Tage-Zyklus	8,0	1	8,0
	<u>Woche 9 – 24:</u> (zweiwöchentliches Dosierungsschema): 1 x pro 14-Tage-Zyklus	8,0	1	8,0
	<u>ab Woche 25:</u> (vierwöchentliches Dosierungsschema): 1 x pro 28-Tage-Zyklus	7,0	1	7,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	8,0	8,0 x 1 800 mg
				8,0	8,0 x 1 800 mg
				7,0	7,0 x 1 800 mg

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,87 €	1,77 €	0,00 €	5 808,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Hepatitis-B-Diagnostik

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.⁴

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
HBV-Screening							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem

⁴ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf.

bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. August 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 15. August 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. August 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Daratumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Dezember 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2026 statt.

Mit Schreiben vom 13. Januar 2026 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Januar 2026 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	7. Januar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	21. Januar 2026 4. Februar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und
Daratumumab (Neues Anwendungsgebiet: schwelendes multiples Myelom (SMM))**

Vom 19. Februar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 22. Januar 2026 (BAnz AT 18.03.2026 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 19. Februar 2026 zu dem Anwendungsgebiet „Darzalex ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Daratumumab

Beschluss vom: 19. Februar 2026

In Kraft getreten am: 19. Februar 2026

BAnz AT 31.03.2026 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Juli 2025):

Darzalex als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Februar 2026):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Schmerzen und Dyspnoe.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Endpunkten globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie AQUILA:

- Studiendesign: offene, randomisierte Phase III-Studie, Datenschnitt 01.05.2024
- Vergleich: Daratumumab **vs.** beobachtendes Abwarten

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab		Beobachtendes Abwarten		Daratumumab vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-109) und dem Addendum (A26-03), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Daratumumab		Beobachtendes Abwarten		Daratumumab vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
	194	n. e. 15 (7,7)	196	n. e. 26 (13,3)	0,52 [0,27; 0,98] 0,0419

Morbidität

Endpunkt	Daratumumab		Beobachtendes Abwarten		Daratumumab vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben^c					
	194	n. e. [66,69; n. b.] 67 (34,5)	196	41,46 [26,41; 53,32] 99 (50,5)	0,49 [0,36; 0,67] <0,0001
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) ^d					
Fatigue	194	10,22 [5,72; 14,32] 128 (66,0)	196	13,73 [6,64; 14,06] 126 (64,3)	0,88 [0,69; 1,13] 0,321
Übelkeit und Erbrechen	194	68,24 [61,57; n. b.] 65 (33,5)	196	67,68 [51,28; n. b.] 65 (33,2)	0,78 [0,55; 1,11] 0,169
Schmerzen	194	25,23 [14,13; 35,98] 116 (59,8)	196	14,72 [11,17; 27,63] 118 (60,2)	0,73 [0,57; 0,95] 0,020 AD: + 10,51 Monate
Dyspnoe	194	60,72 [41,40; n. b.] 83 (42,8)	196	31,11 [24,64; 63,08] 88 (44,9)	0,71 [0,53; 0,97] 0,031 AD: + 29,61 Monate

Schlaflosigkeit	194	35,48 [19,75; 52,47] 104 (53,6)	196	26,51 [18,04; 47,47] 93 (47,4)	0,91 [0,69; 1,21] 0,509
Appetitverlust	194	67,71 [60,62; n. b.] 71 (36,6)	196	57,95 [33,25; 67,68] 74 (37,8)	0,78 [0,56; 1,08] 0,142
Verstopfung	194	63,77 [49,41; 67,71] 82 (42,3)	196	49,51 [41,43; 58,02] 77 (39,3)	0,85 [0,62; 1,16] 0,309
Diarrhö	194	n. e. [48,13; n. b.] 75 (38,7)	196	50,63 [36,01; n. b.] 71 (36,2)	0,94 [0,68; 1,31] 0,723
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) ^e					
	194	60,85 [49,84; n. b.] 80 (41,2)	196	55,20 [33,58; n. b.] 79 (40,3)	0,83 [0,61; 1,14] 0,256

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Daratumumab		Beobachtendes Abwarten		Daratumumab vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)^d					
globaler Gesundheitsstatus	194	29,37 [14,32; 48,13] 108 (55,7)	196	18,96 [10,94; 26,18] 111 (56,6)	0,76 [0,58; 0,99] 0,045 AD: + 10,41 Monate
körperliche Funktion	194	41,76 [29,18; 60,62] 103 (53,1)	196	30,69 [18,07; 46,39] 97 (49,5)	0,83 [0,63; 1,10] 0,190
Rollenfunktion	194	19,25 [13,96; 25,86] 115 (59,3)	196	20,47 [13,80; 31,44] 110 (56,1)	0,89 [0,68; 1,15] 0,365
emotionale Funktion	194	53,95 [36,27; 61,70] 91 (46,9)	196	29,77 [23,85; 49,71] 95 (48,5)	0,69 [0,51; 0,92] 0,012 AD: + 24,18 Monate
kognitive Funktion	194	50,76 [28,16; 64,23] 92 (47,4)	196	28,09 [17,15; 47,47] 97 (49,5)	0,77 [0,57; 1,02] 0,070
soziale Funktion	194	49,81 [25,04; 62,00] 94 (48,5)	196	38,80 [30,82; 50,63] 92 (46,9)	0,87 [0,65; 1,16] 0,338

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab		Beobachtendes Abwarten		Daratumumab vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	193	0,13 [0,07; 0,26] 187 (96,9)	196	3,68 [2,89; 5,06] 162 (82,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	193	n. e. [36,93; n. b.] 56 (29,0)	196	n. e. 38 (19,4)	1,47 [0,97; 2,22]; 0,071
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	193	36,93 [35,74; n. b.] 78 (40,4)	196	n. e. 60 (30,6)	1,33 [0,94; 1,86]; 0,102
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
keine geeigneten Daten ^f					
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)	193	4,96 [2,37; 10,68] 126 (65,3)	196	n. e. 57 (29,1)	3,40 [2,48; 4,67]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	193	10,88 [7,10; 14,82] 119 (61,7)	196	n. e. 52 (26,5)	3,10 [2,23; 4,29]; < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	193	32,89 [13,31; n. b.] 94 (48,7)	196	n. e. 43 (21,9)	2,73 [1,90; 3,92]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	193	n. e. [20,47; n. b.] 85 (44,0)	196	n. e. 41 (20,9)	2,52 [1,73; 3,66]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	193	n. e. [36,47; n. b.] 77 (39,9)	196	n. e. 20 (10,2)	4,48 [2,73; 7,33]; < 0,001
Schlaflosigkeit (PT, UEs)	193	n. e. 43 (22,3)	196	n. e. 5 (2,6)	9,48 [3,75; 23,97]; < 0,001

Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)	193	n. e. 51 (26,4)	196	n. e. 23 (11,7)	2,35 [1,43; 3,85]; < 0,001
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)	193	n. e. 21 (10,9)	196	n. e. 6 (3,1)	3,61 [1,46; 8,95]; 0,006
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UEs)	193	n. e. [36,93; n. b.] 32 (16,6)	196	n. e. 9 (4,6)	3,71 [1,74; 7,93]; < 0,001
^a Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen sowie mit dem Stratifizierungsfaktor Anzahl der Risikofaktoren, die mit einer Progression zum multiplen Myelom assoziiert sind (< 3 Risikofaktoren vs. ≥ 3 Risikofaktoren). ^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung. ^c Ergebnisse aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. ^d Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). ^e Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). ^f UE, die zum Therapieabbruch führen, werden nur im Interventionsarm erfasst. Im Interventionsarm brachen 11 (5,7 %) Patientinnen und Patienten die Therapie wegen UEs ab. Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core 30; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

circa 160 bis 325 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Januar 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung sind seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest beziehungsweise Coombs-Test). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis sechs Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab	133 586,30 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>10,49 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Dezember 2025)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Februar 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 31.03.2026 B5

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2026&edition=BAnz+AT+31.03.2026>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. August 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Daratumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Januar 2026 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neues Anwendungsgebiet: schwelendes multiples Myelom (SMM))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Daratumumab
- **Handelsname:** Darzalex
- **Therapeutisches Gebiet:** schwelendes multiples Myelom (SMM) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-08-15-D-1242

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.11.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.12.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 522,70 kB)

Modul 2

(PDF 544,02 kB)

Modul 3

(PDF 940,07 kB)

Modul 4

(PDF 19,93 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,12 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daratumumab (Darzalex)

Darzalex als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab als Monotherapie: beobachtendes Abwarten

Stand der Information: August 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.11.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,39 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,02 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.12.2025
 - Mündliche Anhörung: 12.01.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.12.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Daratumumab - 2025-08-15-D-1242*. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 12.01.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.05.2017 \(Verfahren eingestellt\)](#)

[Verfahren vom 15.08.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.03.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.08.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. Januar 2026 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Daratumumab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH/ Johnson & Johnson	08.12.2025
Lilly Deutschland GmbH	04.12.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	08.12.2025
Amgen GmbH	08.12.2025
Pfizer Pharma GmbH	08.12.2025
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group *	09.12.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson						
Hr. Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Huschens	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Demmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Baumgartner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH						
Hr. Auerbach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Menzler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Buchholz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Floßmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Blaurock	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Kaulfuss	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Scheid	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Knop	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Hr. PD Dr. Mai	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab Darzalex®
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Johnson & Johnson nimmt Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) A25-109 vom 11.11.2025 (veröffentlicht auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschuss am 17.11.2025) zum Wirkstoff Daratumumab (Darzalex®) für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwelendem Multiplen Myelom (Vorgangsnummer 2025-08-15-D-1242). Im Folgenden nimmt Johnson & Johnson zu folgenden Themen Stellung: 6. Die Verzögerung der Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms ist patientenrelevant Die Studie AQUILA untersucht primär, ob die zeitlich begrenzte Behandlung mit Daratumumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei Patienten mit Hochrisiko Smouldering Multiples Myelom (SMM) die Zeit bis zur Progression zum Multiplen Myelom oder Tod jeglicher Ursache verzögern kann. Für die Nutzenbewertung wurden die beiden Endpunkte getrennt ausgewertet. Der Endpunkt <i>Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms</i> bildet die Zeit bis zur Progression zum Multiplen Myelom ab. Die Todesfälle werden getrennt davon im Endpunkt Gesamtüberleben berichtet. Patienten mit einem Hochrisiko-SMM haben eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit, innerhalb weniger Jahre ein Multiples Myelom, eine von den Plasmazellen des Knochenmarks ausgehende Krebserkrankung, zu entwickeln. Da bei den meisten Myelompatienten bei Diagnosestellung eine palliative Therapiesituation vorliegt,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Themen werden weiter unten im Detail kommentiert.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
markiert der Übergang zum Multiplen Myelom ein relevantes Ereignis. Daher stellt der Endpunkt <i>Zeit bis zur Diagnose des Multiplen Myeloms</i> einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der für die Nutzenbewertung heranzuziehen ist. 7. Die Folgetherapien sind zum größten Teil zVT-konform und erlauben die Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext In der Studie AQUILA erfolgte die Wahl der Folgetherapie ohne Einschränkung und nach Ermessen durch die Studienärzte. So konnten die Patienten bei Diagnosestellung gemäß des zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen Versorgungsstandards für die Erstbehandlung des Multiplen Myeloms therapiert werden. Der Therapiestandard hat sich während der Dauer der Studie AQUILA kontinuierlich verändert. Aktuelle Leitlinien ergänzen bzw. ersetzen den bei Beginn der Studie AQUILA bestehenden Therapiestandard aus Bortezomib-basierten Dreifachkombinationen um Anti-CD38-Antikörper-basierte Vierfachkombinationen. In der zVT-Festlegung durch den G-BA werden die kürzlich erfolgten Leitlinienaktualisierungen bereits aufgegriffen. Die in der Studie AQUILA eingesetzten Folgetherapien entsprechen zum Großteil den Therapien der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 1). Auch der Anteil an Stammzelltransplantationen in der Erstlinienbehandlung des Multiplen Myeloms in der Studie AQUILA entspricht mit 37,5 % dem im deutschen Versorgungsalltag. Die Ergebnisse aus der Studie AQUILA für das Gesamtüberleben, sowie die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind daher interpretierbar und können für die Zusatznutzenableitung herangezogen werden.	

8. Daratumumab zeigt einen Zusatznutzen in den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie AQUILA zeigt sich in mehreren Endpunkten der patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität unter Daratumumab ein signifikanter Vorteil gegenüber beobachtendem Abwarten. Mit der schriftlichen Stellungnahme wird begründet, dass auch die beiden Skalen des EORTC QLQ-MY20 für die Nutzenbewertung heranzuziehen sind.

Konsistent zur Verzögerung der Diagnose können im Vergleich zur zVT auch die Zeit bis zur Verschlechterung von *Dyspnoe*, *Schmerz* und *Krankheitssymptomen* sowie des *Allgemeinen Gesundheitszustands* durch die Monotherapie mit Daratumumab deutlich hinausgezögert werden. Die spürbare Symptomatik ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als geringfügig einzustufen. In Einklang mit einer Verzögerung der Symptomatik zeigen sich unter Daratumumab signifikante Vorteile in der *Zukunftsperspektive* sowie der *Kognitiven* und *Emotionalen Funktion* gegenüber beobachtendem Abwarten.

9. Die Studie AQUILA ist hinsichtlich der Hochrisiko-Definition auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar

Die Hochrisiko-Definition gemäß Mayo 2018 beruht auf einer früheren Risikoklassifikation der Mayo Klinik, welche der Studie AQUILA zugrunde lag. Beide Hochrisiko-Definitionen unterscheiden sich in den Schwellenwerten der Parameter *Klonale Plasmazellen im Knochenmark* (BMPC), *M-Protein im Serum* (M-Protein) sowie dem *Quotienten freier Leichtketten* (FLCr). Es sind zwei Konstellationen denkbar, unter denen Patienten die aktuelle Mayo-Hochrisiko-Definition erfüllen, jedoch nicht von der Zulassung aufgrund der Studie AQUILA umfasst sind. In der schriftlichen

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme werden Daten der Mayo Klinik zitiert, aus denen hervorgeht, dass der Anteil der Patienten mit einem SMM, die gemäß Mayo 2018 die Hochrisiko-Definition erfüllen, jedoch nicht die Hochrisiko-Definition der Studie AQUILA, unter 20 % liegt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Subgruppe „Mayo Hochrisiko“ aus der Studie AQUILA auf den Versorgungskontext wird dadurch nicht in Frage gestellt. 10. Es liegen keine Effektmodifikationen vor, die eine Nutzenbewertung auf Subgruppenebene begründen würden In der Auswertung der Studie AQUILA wird eine hohe Anzahl an Endpunkten und Subgruppen analysiert, sodass mit einer hohen Anzahl falsch-positiver Interaktionstests zu rechnen ist. In den Endpunktkategorien ergeben sich jeweils weder ein konsistentes Muster noch gibt es eine biologische Rationale, welche die Annahme einer tatsächlich vorliegenden Effektmodifikation nahelegt. Daher ist davon auszugehen, dass die beobachteten signifikanten Interaktionen zufällig entstanden sind. Für die Nutzenbewertung sollten für alle Endpunkte ausschließlich die Ergebnisse für die Gesamtpopulation herangezogen werden. Zusammenfassung In der Studie AQUILA wurde die mediane Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms nach 65 Monaten Nachbeobachtungszeit im Daratumumab-Arm noch nicht erreicht, wohingegen der Median im Kontrollarm 39 Monate beträgt. Das Risiko, die Diagnose eines Multiplen Myeloms zu erhalten, wird durch die zeitlich begrenzte Therapie mit Daratumumab um 55 % gesenkt (HR=0,45 [0,33; 0,62]; p<0,0001). Auch	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben, legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie AQUILA vor, in der Daratumumab gegenüber beobachtendem Abwarten verglichen wird. Aus der Studie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für die Subgruppe an Studienteilnehmern, die gemäß Mayo Risikokriterien ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben, ist der Unterschied zugunsten der Daratumumab Monotherapie signifikant (HR=0,31 [0,19; 0,51]; p<0,0001). Die in der Studie AQUILA verabreichten Folgetherapien entsprechen zu einem hohen Anteil den Therapien der zVT bzw. der aktuellen Leitlinie. Der signifikante Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben (HR=0,52 [0,27; 0,98]; p=0,0419) ist somit als tatsächlicher Behandlungseffekt durch die zeitlich begrenzte Therapie mit Daratumumab anzunehmen. Auch die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind für die Zusatznutzenableitung interpretierbar und die Effekte aufgrund der deutlichen Verzögerung der Verschlechterung nicht als geringfügig einzustufen. Durch die zeitlich begrenzte Daratumumab-Therapie wird die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von <i>Dyspnoe</i> um rund zweieinhalb Jahre verlängert (60,72 vs. 31,11 Monate; HR=0,72 [0,53; 0,97]; p=0,0308), für die erstmalige Verschlechterung von <i>Schmerz</i> liegt der Unterschied bei rund 10 Monaten (25,23 vs. 14,72 Monate; HR=0,74 [0,57; 0,95]; p=0,0201) und für die erstmalige Verschlechterung der <i>Krankheitssymptome</i> beträgt der Unterschied rund 18 Monate (35,94 vs. 17,97 Monate; HR=0,72 [0,54; 0,94]; p=0,0180). In der Studie AQUILA zeigen sich im Vergleich zwischen Daratumumab und beobachtendem Abwarten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten von schweren oder schwerwiegenden UE. Die Nachteile in der Nutzenkategorie Verträglichkeit sind nicht derart, dass sie zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen. Im Kontrollarm ist der Median im Endpunkt Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms nach 39 Monaten erreicht, im Daratumumab-Arm nach 65 Monaten nicht. Insgesamt ist der Zusatznutzen durch die zeitlich begrenzte	liegen Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Allerdings bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit dieses Ergebnisses der Studie AQUILA auf die Versorgungsrealität. Diesbezüglich zeigt sich in den Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. Dabei zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten in der Region „Westeuropa und USA“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Daratumumab und beobachtendem Abwarten. Des Weiteren ist hinsichtlich der Angaben zu den Folgetherapien davon auszugehen, dass die Folgetherapien in der Studie AQUILA den aktuellen Versorgungsstandard nur unzureichend abbilden. Neben diesen Unsicherheiten basiert das statistisch signifikante Ergebnis im Endpunkt Gesamtüberleben auf einer geringen Anzahl an Ereignissen in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Symptomskala „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor. Die Ergebnisse der Symptomskala „Krankheitssymptome“ des

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie mit Daratumumab gegenüber der zVT für Patienten mit einem Hochrisiko-SMM aufgrund dieser sehr deutlichen Verzögerung der Diagnose des Multiplen Myeloms erheblich.	EORTC QLQ-MY20 werden aufgrund der selektiven Erhebung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität unter Berücksichtigung der signifikanten Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 ein moderater Vorteil zugunsten von Daratumumab. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (EORTC QLQ-C30; Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20) vor. Die Ergebnisse der Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20 werden aufgrund der selektiven Erhebung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung der signifikanten Vorteile in den Funktionsskalen „globaler Gesundheitsstatus“ und „emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ein moderater Vorteil zugunsten von Daratumumab. Bei den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Ergebnis wird für Daratumumab, insbesondere aufgrund der moderaten Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.36	Die Verzögerung der Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms ist patientenrelevant <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.“</i> <u>Anmerkung:</u> Patienten mit einem Hochrisiko-SMM haben eine in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren hohe Wahrscheinlichkeit, innerhalb weniger Jahre ein Multiples Myelom zu entwickeln. Das Progressionsrisiko kann bis zu 50 % für einen Zeitraum von zwei Jahren betragen. Das Multiple Myelom ist eine von den Plasmazellen des Knochenmarks ausgehende Krebserkrankung. Auch wenn viele Patienten unter der ersten Therapie eine Langzeitremission erreichen können, befinden sich die meisten Patienten bereits mit der Diagnosestellung des Multiplen Myeloms oder kurz danach in einer palliativen Therapiesituation. Das Multiple Myelom ist eine progrediente Erkrankung, die mit Endorganschäden und schwerwiegenden Symptomen einhergeht. Die Diagnosestellung und damit der Wechsel in eine palliative Therapiesituation ist für Patienten relevant. Daher stellt die Diagnose des MM einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der für die Nutzenbewertung heranzuziehen ist.	<u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie AQUILA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression zum multiplen Myelom gemäß den IMWG-Kriterien bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Studie AQUILA wird durch die zeitlich begrenzte Daratumumab-Monotherapie die Diagnose eines Multiplen Myeloms über mehrere Jahre hinausgezögert. Während unter beobachtendem Abwarten der Endpunkt nach 39 Monaten den Median erreicht hat, ist der Median im Daratumumab-Arm nach 65 Monaten Nachbeobachtungszeit noch nicht erreicht. Zum Datenschnitt wurde bei 51 % der Patienten im Kontrollarm die Diagnose gestellt, jedoch nur bei 32 % der Patienten im Interventionsarm. Das Risiko, die Diagnose eines Multiplen Myeloms zu erhalten, wird durch die Therapie mit Daratumumab um 55 % gesenkt (HR=0,45 [0,33; 0,62]; p<0,0001). Auch für die Subgruppe an Studienteilnehmern, die gemäß Mayo Risikokriterien ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben, ist der Unterschied zugunsten der Daratumumab Monotherapie signifikant (HR=0,31 [0,19; 0,51]; p<0,0001). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Endpunkt <i>Zeit bis zur Diagnose des Multiplen Myeloms</i> stellt einen patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet dar, der für die Nutzenbewertung heranzuziehen ist.	„Krankheitsprogression zum multiplen Myelom“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
S. I.33 f	Die Folgetherapien sind zum größten Teil zVT-konform und erlauben die Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Bewertung der eingesetzten Folgetherapien</i> <i>Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nach der Entwicklung eines multiplen Myeloms im Studienverlauf entspricht bei einem Großteil der Patientinnen und</i>	Aus den Angaben zu den Folgetherapien geht hervor, dass nur ein relativ geringer Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie AQUILA, die eine Erstlinientherapie für das multiple Myelom erhalten haben, mit einem CD-38 Antikörper behandelt wurden. Für Patientinnen und Patienten mit multiplem

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Patienten nicht den Empfehlungen zur Behandlung des multiplen Myeloms. Vor dem Hintergrund der klaren Empfehlungen für den Einsatz von CD38-Antikörpern in der Erstlinientherapie des multiplen Myeloms sowie mehreren G-BA Beschlüssen mit festgestelltem Zusatznutzen ist davon auszugehen, dass weitere Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm von einer Folgetherapie mit CD38-Antikörpern profitiert hätten [10,13-16]. Dies wurde ebenfalls in einer Reaktion auf die Veröffentlichung der Studienergebnisse kritisiert [17]. Es ist insbesondere kritisch anzumerken, dass der zeitliche Verlauf der Studie AQUILA Protokollanpassungen zum Einsatz von adäquaten Folgetherapien ermöglicht hätte. So begann die Rekrutierung der Studie AQUILA zwar bereits in 11/2017, die Zulassung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT nicht infrage kommt, durch die Food and Drug Administration (FDA) erfolgte allerdings bereits in 05/2018 und in 08/2018 durch die europäische Kommission. Der G-BA hat ca. 1 Jahr nach Studienbeginn der Studie AQUILA bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT nicht geeignet ist, festgestellt [18]. Zu diesem frühen Zeitpunkt in der Studie AQUILA hatten nur wenige Patientinnen und Patienten die Diagnose eines multiplen Myeloms erhalten, von einer Festlegung von Daratumumab basierten Kombinationstherapien als Folgetherapie im Studienprotokoll hätten diese Patientinnen und Patienten somit profitieren können. Die Mängel bei den Folgetherapien werden als gravierend eingeschätzt und haben daher Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit des Endpunkts Gesamtüberleben (siehe Abschnitt I 4.3) Des Weiteren werden die Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien für die Symptomatik (erhoben anhand des</i>	Myelom stellen jedoch die 3-fach und 4-fach Kombinationstherapien mit einem CD-38 Antikörper entsprechend des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse eine hochwirksame Behandlungsoption dar. Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben zu den Folgetherapien zeigen, dass 43,9 % der autologen Stammzelltransplantation (ASZT)-geeigneten und 53,1 % der ASZT-ungeeigneten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine den Empfehlungen für die Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms entsprechende Therapie erhielten. Somit ist davon auszugehen, dass die Folgetherapien in der Studie AQUILA den aktuellen Versorgungsstandard nur unzureichend abbilden. Im Ergebnis wird der statistisch signifikante Unterschied im Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie AQUILA,

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30]), den Gesundheitszustand (erhoben anhand der visuellen Analogskala [VAS] des EQ-5D) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand des EORTC QLQ-C30) bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).“</i> <u>Anmerkung:</u> Die Folgetherapien in der Studie AQUILA waren nicht von der Studienmedikation umfasst, was dem üblichen Vorgehen in klinischen Zulassungsstudien entspricht. In der Studie AQUILA gab es keine Einschränkungen bezüglich der Folgetherapie nach Entwicklung eines Multiplen Myeloms. Die Wahl der Folgetherapie erfolgte nach ärztlichem Ermessen durch die Studienärzte. So konnten die Patienten bei Diagnosestellung gemäß des zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen Versorgungsstandard für die Erstbehandlung des Multiplen Myeloms therapiert werden. Der Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung des Multiplen Myeloms hat sich während der Dauer der Studie AQUILA kontinuierlich verändert. Aktuelle Leitlinien ergänzen bzw. ersetzen den bei Beginn der Studie AQUILA bestehenden Therapiestandard aus Bortezomib-basierten Dreifachkombinationen um Anti-CD38-Antikörper-basierte Vierfachkombinationen. In der zVT-Festlegung durch den G-BA werden die kürzlich erfolgten Leitlinienaktualisierungen aufgegriffen (siehe Tabelle 1).	herangezogen. Der Vorteil basiert allerdings auf einer geringen Ereigniszahl und es bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität.

Tabelle 1: Aktuelle zVT in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms

ASZT-geeignet	ASZT-ungeeignet
Letzte Änderung: August 2025 (Aufnahme der Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)	Letzte Änderung: November 2023 (Aufnahme der Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)
- eine Induktionstherapie bestehend aus: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [nur für Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie] oder Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) oder Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) - gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, - gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd) oder	- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder - Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder - Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder - Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder - Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL)

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		
	gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VRd (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VRd), gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid oder Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit D-VRd)		
	Quellen: Festlegung der zVT gemäß der Nutzenbewertungsverfahren mit den Vorgangsnummern 2025-08-15-D-1235 und 2025-02-15-D-1140		
	Die in der Studie AQUILA eingesetzten Folgetherapien entsprechen zum Großteil dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Erstlinienbehandlung des Multiplen Myeloms (siehe Tabelle 2). So werden zum 1. Datenschnitt über 60 % der Studienteilnehmer, die keine ASZT erhalten, in der ersten Folgetherapie mit einer Therapie, die der aktuellen zVT gemäß Tabelle 2 entspricht, bzw. einer leitlinienkonformen Therapie behandelt. Etwa 80 % der Studienteilnehmer, die eine ASZT erhalten, wird eine Therapie gemäß der aktuellen zVT oder die Kombination Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd)		

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verabreicht. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab in Kombination mit VRd für stammzelltransplantationsgeeignete Patienten mit Beschluss vom 15.05.2025 (Vorgangsnummer: 2024-12-01-D-1138) haben klinische Experten ausgeführt, dass VRd „eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht“ (1). Sie wurde demnach als leitlinienkonform mit in die Berechnung einbezogen. Der Anteil an Patienten mit einer Stammzelltransplantation in der Erstlinienbehandlung des Multiplen Myeloms in der Studie AQUILA entspricht mit 37,5 % dem im deutschen Versorgungsalltag. Daher können auch die Ergebnisse aus der Studie AQUILA, die von der Folgetherapie beeinflusst werden können, auf den aktuellen Versorgungskontext übertragen werden.	

Tabelle 2: Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms in der Studie AQUILA zum 1. Datenschnitt vom 01.05.2024

Studie AQUILA, Datenschnitt: 01.05.2024				
Anzahl Studienteilnehmer mit nachfolgender Therapie je Behandlungsarm	Daratumumab N=64 n/N (%)		ACTM N=105 n/N (%)	
	ASZT n=23 (35,9%)	Keine ASZT n=41 (64,1%)	ASZT n=41 (39,0%)	Keine ASZT n=64 (61,0%)
zVT-konform	9	19	18	34
Leitlinienkonform ^a	8	3	15	9
Sonstige Therapien ^b	6	19	8	21
Kombination aus 3 oder mehr Komponenten	6	9	8	11
Kombinationen aus 2 Komponenten		7		8
Monotherapie ^c		3		2
a: Es werden Therapiekombinationen berücksichtigt, die nicht bereits in der Kategorie zVT-konform enthalten sind. Leitlinienkonform beinhaltet für ASZT-geeignete Patienten ausschließlich die Kombination Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd). Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Daratumumab in Kombination mit VRd für ASZT-geeignete Patienten mit Beschluss vom 15.05.2025 (Vorgangsnummer: 2024-12-01-D-1138) wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass VRd eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht (1). Für ASZT-ungeeignete Patienten beinhaltet leitlinienkonform die beiden Anti-CD38-Antikörperhaltigen Vierfachkombinationen mit VRd (Daratumumab-VRd und Isatuximab-VRd), sowie in einem Fall im Daratumumab-Arm die in der klinischen Erprobungsphase befindliche Kombination				

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daratumumab, Dexamethason und Iberdomid. Ein Einschluss von Patienten in klinische Studien stellt ebenfalls ein leitlinienkonformes Vorgehen dar. b: Die hier erfassten Therapien enthalten u.a. nicht in den Leitlinien erfasste neue Kombinationen und könnten im Rahmen von klinischen Studien verabreicht worden sein (bspw. Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason-Elranatamab-Lenalidomid-Melphalan in NCT05317416) und wären demnach ebenfalls leitlinienkonform. Da es aus den Daten nicht eindeutig hervorgeht, wurden sie nicht in die Berechnung der zVT- und leitlinienkonformen Therapien mit einbezogen. c: Zwei Patienten im Daratumumab-Arm haben die Daratumumab Monotherapie fortgesetzt. Zusätzlich hat im Daratumumab-Arm ein Patient eine Lenalidomid-Monotherapie erhalten, ohne ein Multiples Myelom entwickelt zu haben. Im ACTM-Arm hat jeweils ein Patient eine Lenalidomid- bzw. Isatuximab-Monotherapie erhalten, ohne ein Multiples Myelom entwickelt zu haben. Abkürzungen: ACTM: beobachtendes Abwarten; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die in der Studie AQUILA verabreichten Folgetherapien entsprechen zum Großteil der aktuellen zVT für die Erstlinienbehandlung des Multiplen Myeloms. Es bestehen somit keine gravierenden Mängel hinsichtlich der Folgetherapien. Die Ergebnisse aus der Studie AQUILA sind daher auch für das Gesamtüberleben, sowie die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität interpretierbar und können auf den aktuellen Versorgungskontext übertragen werden.	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.39	Daratumumab zeigt einen Zusatznutzen in den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Die Skalen des EORTC QLQ-MY20 können für die Nutzenbewertung herangezogen werden <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Der pU legt in Modul 4 B neben den Ergebnissen des EORTC QLQ-C30 Ergebnisse des EORTC QLQ-MY20 vor. Der EORTC QLQ-MY20 besteht aus den Symptomskalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung und den Funktionsskalen Zukunftsperspektive und Körperbild. Von diesen 4 Skalen wurden allerdings nur die Skalen Krankheitssymptome und Zukunftsperspektive in Studie AQUILA erhoben. Der pU begründet die selektive Erhebung der EORTC QLQ-MY20 Skalen nicht und legt auch keine Informationen zur Validität der einzelnen Skalen vor. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Um die Ergebnisse des EORTC QLQ-MY20 adäquat interpretieren zu können, muss das Instrument vollständig erhoben werden. Die beiden selektiv erhobenen Skalen Krankheitssymptome und Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.“</i> <u>Anmerkung:</u> Das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 umfasst die der Morbidität zuzuordnenden Symptomskalen <i>Krankheitssymptome</i> und <i>Nebenwirkungen der Behandlung</i> sowie die der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuzuordnende Skala der <i>Zukunftsperspektive</i> und das ebenfalls der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuzuordnende Einzelitem <i>Körperbild</i>.	<i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)</i> Die Symptomatik wurde in der Studie AQUILA mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und der Symptomskala „Krankheitssymptome“ des krankheitsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben. Die selektive Erhebung der Symptomskala „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20 wurde im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer begründet. Aus der Erklärung des pharmazeutischen Unternehmers lässt sich nicht ableiten, dass die selektive Erhebung der Symptomskala „Krankheitssymptome“ in der Studie AQUILA sachgerecht ist. Die Ergebnisse der Symptomskala „Krankheitssymptome“ werden somit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Seine Zuverlässigkeit und Validität sind für die Erkrankung des Multiplen Myeloms für die Anwendung zusammen mit EORTC QLQ-C30 gut belegt (2). Im Jahr 2025 wurde das Vorgehen der EORTC für die Akzeptanz von einzelnen Items und Skalen neben der Verwendung des EORTC QLQ-C30 geändert. Mit der Änderung kann nun der EORTC QLQ-C30 ohne Verwendung eines krankheitsspezifischen Instruments zusammen mit einzelnen Items und Skalen aus der Item-Bibliothek eingesetzt werden (3) (siehe Abbildung 1). Dabei wird explizit davon abgeraten, aufgrund der zugrunde liegenden validierten mehrdimensionalen Bewertungsstruktur einzelne Items einer Skala zu entfernen, Skalen sollten möglichst im Ganzen, d. h. mit allen zu ihnen gehörigen Items, erhoben werden (4). In der Item-Bibliothek sind mehr als 1.000 Einzelitems aus den 70 EORTC-Erhebungsinstrumenten enthalten (3). Aus dieser Item-Bibliothek wurden diejenigen Items herausgegriffen, die der Symptomskala <i>Krankheitssymptome</i> und der Skala <i>Zukunftsperspektive</i> des EORTC QLQ-MY20 entsprechen. Damit wird zugleich die zugrundeliegende Konzeptstruktur bewahrt und die Auswertbarkeit der Skala gewährleistet.	

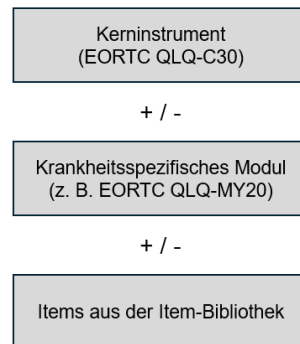


Abbildung 1: Verwendung des EORTC QLQ-C30 mit und ohne krankheitsspezifisches Modul und mit und ohne Items aus der Item-Bibliothek.

Dieses entspricht dem im Dossier zur Studie ANDROMEDA beschriebenen (5) und von IQWiG und G-BA (6, 7) gleichermaßen akzeptierten Vorgehen.

Die Einbeziehung der Fragen zu *Krankheitssymptomen* und *Zukunftsperspektive* aus dem EORTC QLQ-MY20 ermöglicht zu Beginn der SMM-Behandlung, während der SMM-Behandlung und ggf. nach Entwicklung eines Multiplen Myeloms eine umfassende Einschätzung der Patienten vor der potenziellen Progression eines Multiplen Myeloms.

Die Fragen zu *Krankheitssymptomen* sollen sicherstellen, dass die Entwicklung der Symptome im Laufe der Zeit – von asymptomatischem SMM hin zu ggf. mit Endorganschäden verbundener Entwicklung eines Multiplen Myeloms – verfolgt werden. Die Frage zur *Zukunftsperspektive* sind von besonderer Bedeutung, da sie die psychischen Herausforderungen erfassen, denen Patienten gegenüberstehen, die mit der Unsicherheit des Krankheitsverlaufs und der Möglichkeit einer zukünftigen Krebsdiagnose konfrontiert sind.

Um die richtigen Items auszuwählen, wurden Interviews mit 15 Patienten mit der Diagnose SMM und 6 Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom mit vorheriger SMM-Diagnose durchgeführt (8). Sie wurden zunächst im Rahmen qualitativer Interviews aufgefordert, die für sie im Verlauf der SMM-Erkrankung erfahrenen häufigsten Symptome zu beschreiben. Zu

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den am häufigsten genannten Symptomen zählen Müdigkeit, Schwäche, Schmerzen, Gleichgewichtsstörungen, Kribbeln, Appetitverlust, Obstipation und Anämie. Vereinzelt wurden Kopfschmerzen, Blutgerinnung und Diarrhö erwähnt. Neben den Symptomen sollten die Interviewten auch beschreiben, welche Auswirkungen die Diagnose SMM auf ihr tägliches Leben hat. Dazu zählen Sorgen, Stress, Angst, Nervosität, Depression, Belastung durch häufige Arztbesuche, Konzentrations- und Gedächtnisschwierigkeiten, Einschränkungen in der Selbstfürsorge, Einschränkungen in der Fähigkeit zu gehen wie früher, schwere Dinge zu tragen, körperlich weniger aktiv sein zu können. Die genannten Auswirkungen wurden in die fünf Kategorien Emotional, Alltägliches Leben, Physisch, Kognitiv und Sozial zusammengefasst. In einem zweiten Schritt folgte der kognitive Interviewanteil. Dieser sollte beispielsweise die Interpretation der Anweisung, die Antwortoptionen und den Abrufzeitraum des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 bewerten, um die Inhaltsvalidität für diese Patientenpopulation zu beurteilen. Zusätzlich wurden die Interviewten gefragt, wie die Instrumente ihre Erfahrung mit der Diagnose SMM widerspiegeln oder ob relevante Aspekte fehlen. Dazu wurden den Interviewten die 30 Fragen des EORTC QLQ-C30 und 9 ausgewählte Fragen des EORTC QLQ-MY20 vorgelegt. Die Auswahl der 9 Fragen zu den Skalen <i>Krankheitssymptome</i> und <i>Zukunftsperspektive</i> basiert auf einer Durchsicht der klinischen Literatur, wonach diese Skalen für bisher unbehandelte, neudiagnostizierte Patienten mit Multiplem Myelom sowie für Patienten, die mit der emotionalen Belastung einer SMM-Diagnose kämpfen, relevant zu	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	sein scheinen. Die Fragen für die Skalen <i>Krankheitssymptome</i> und <i>Zukunftsperspektive</i> wurden vollständig vorgelegt. Dies entspricht dem von der EORTC empfohlenen Vorgehen. Die Tabelle 3 zeigt in der Übersicht die von Patienten in Interviews genannten Kernsymptome und deren Zuordnung zu den Items und Skalen in den EORTC-Erhebungsinstrumenten QLQ-C30 und QLQ-MY20. Tabelle 3: Übersicht Kernsymptome von Patienten mit SMM und Verfügbarkeit im Erhebungsinstrument <table><tr><th>Kernsymptom aus Interview</th><th>Enthalten in Erhebungsinstrument</th></tr><tr><td>Müdigkeit</td><td>Teil der Fragen zu Fatigue im EORTC QLQ-C30</td></tr><tr><td>Schwäche</td><td>Teil der Fragen zu Fatigue im EORTC QLQ-C30</td></tr><tr><td>Schmerzen</td><td>Fragen zu Schmerz im EORTC QLQ-C30, aber Fragen im EORTC QLQ-MY20 detaillierter bzgl. der Lokalisation</td></tr><tr><td>Gleichgewichtsstörungen</td><td>EORTC QLQ-C30 (Fragen zu Physischer Funktion)</td></tr><tr><td>Kribbeln</td><td>-</td></tr><tr><td>Appetitverlust</td><td>EORTC QLQ-C30</td></tr><tr><td>Obstipation</td><td>EORTC QLQ-C30</td></tr><tr><td>Anämie</td><td>EORTC QLQ-C30 (indirekt durch Fragen zu Müdigkeit, Fatigue)</td></tr></table>	Kernsymptom aus Interview	Enthalten in Erhebungsinstrument	Müdigkeit	Teil der Fragen zu Fatigue im EORTC QLQ-C30	Schwäche	Teil der Fragen zu Fatigue im EORTC QLQ-C30	Schmerzen	Fragen zu Schmerz im EORTC QLQ-C30, aber Fragen im EORTC QLQ-MY20 detaillierter bzgl. der Lokalisation	Gleichgewichtsstörungen	EORTC QLQ-C30 (Fragen zu Physischer Funktion)	Kribbeln	-	Appetitverlust	EORTC QLQ-C30	Obstipation	EORTC QLQ-C30	Anämie	EORTC QLQ-C30 (indirekt durch Fragen zu Müdigkeit, Fatigue)	
Kernsymptom aus Interview	Enthalten in Erhebungsinstrument																			
Müdigkeit	Teil der Fragen zu Fatigue im EORTC QLQ-C30																			
Schwäche	Teil der Fragen zu Fatigue im EORTC QLQ-C30																			
Schmerzen	Fragen zu Schmerz im EORTC QLQ-C30, aber Fragen im EORTC QLQ-MY20 detaillierter bzgl. der Lokalisation																			
Gleichgewichtsstörungen	EORTC QLQ-C30 (Fragen zu Physischer Funktion)																			
Kribbeln	-																			
Appetitverlust	EORTC QLQ-C30																			
Obstipation	EORTC QLQ-C30																			
Anämie	EORTC QLQ-C30 (indirekt durch Fragen zu Müdigkeit, Fatigue)																			

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		
	Emotional	EORTC QLQ-C30	
	Alltägliches Leben	Fragen zur Rollenfunktion im EORTC QLQ-C30	
	Physisch	Physische Funktion im EORTC QLQ-C30	
	Kognitiv	Kognitive Funktion im EORTC QLQ-C30	
	Sozial	Soziale Funktion im EORTC QLQ-C30	
	Zukunftsperspektive	EORTC QLQ-MY20	
	Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MY20: Multiple Myeloma 20; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; Quelle: (8)		
	Die im EORTC QLQ-C30 enthaltenen Items und Skalen zusammen mit den beiden Skalen <i>Krankheitssymptome</i> und <i>Zukunftsperspektive</i> aus dem EORTC QLQ-MY20 wurden von den Patienten als bedeutsam und relevant erachtet und führen zu einer guten Abdeckung der von Patienten mit der Diagnose SMM erfahrenen Symptomen und den Auswirkungen auf ihr Leben. Da die EORCT QLQ-MY20-Skalen <i>Krankheitssymptome</i> und <i>Zukunftsperspektive</i> vollständig mit allen zu ihnen gehörigen Items erhoben werden, wurden sie, der Empfehlung der EORCT folgend, anhand der Vorgaben des entsprechenden Scoring Manual jeweils als Gesamtskala ausgewertet (4).		

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der gewählte Ansatz stellt damit sicher, dass durch die gewählten Items und die daraus resultierenden Ergebnisse die spezifischen Krankheitssymptome und psychischen Herausforderungen von Patienten mit SMM abgebildet werden können. Eine Belastung durch das Beantworten nicht für das SMM relevanter Fragen entfällt somit. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Verwendung der Symptomskala <i>Krankheitssymptome</i> und der Funktionsskala <i>Zukunftsperspektive</i> des Erhebungsinstrumentes EORTC QLQ-MY20 werden begründet. Das methodische Vorgehen ist sachgerecht: Die Verwendung von einzelnen Items und Skalen ist gemäß der aktuellen Strategie der EORTC nicht an das Vorhandensein eines krankheitsspezifischen Moduls gebunden (3). Die Auswahl und Auswertung der Skalen erfolgt anhand der Vorgaben der EORTC. Daher können die Symptomskala <i>Krankheitssymptome</i> und die Funktionsskala <i>Zukunftsperspektive</i> für die Nutzenbewertung herangezogen werden.	
S. I.13	Die Ergebnisse der Symptomskalen Schmerz und Dyspnoe (und Krankheitssymptome) der EORTC sind nicht geringfügig <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> „Schmerzen und Dyspnoe <i>Für die Endpunkte Schmerzen und Dyspnoe zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab. Der Unterschied ist allerdings für diese Endpunkte</i>	In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Symptomskala „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor. Die Ergebnisse der Symptomskala „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<i>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.“</i> <u>Anmerkung:</u> Die Symptomskalen <i>Schmerz</i> und <i>Dyspnoe</i> des EORTC QLQ-C30 zeigen in der Analyse in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung – unter Anwendung des von Patienten berichteten minimalen klinisch bedeutsamen Unterschieds als Schwellenwert von 10 Punkten – statistisch signifikante Ergebnisse. Auch die mit dem Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 erfasste Symptomskala <i>Krankheitssymptome</i> zeigt in derselben Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 4). Tabelle 4: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie AQUILA <table><tr><th colspan="2">Daratumumab</th><th colspan="2">ACTM</th><th colspan="5">Daratumumab vs. ACTM</th></tr><tr><th>Patienten mit Ereignis n/N (%)^a</th><th>Median [95%-KI] (Monate)^b</th><th>Patienten mit Ereignis n/N (%)^a</th><th>Median [95%-KI] (Monate)^b</th><th>Absolute Differenz (Monate)</th><th>OR [95%-KI] p-Wert^c</th><th>RR [95%-KI] p-Wert^c</th><th>RD [95%-KI] p-Wert^c</th><th>HR [95%-KI] p-Wert^d</th></tr><tr><td colspan="9">1. Datenschnitt (01.05.2024)</td></tr></table>	Daratumumab		ACTM		Daratumumab vs. ACTM					Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Absolute Differenz (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d	1. Datenschnitt (01.05.2024)									MY20 werden aufgrund der selektiven Erhebung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität unter Berücksichtigung der signifikanten Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 ein moderater Vorteil zugunsten von Daratumumab.
Daratumumab		ACTM		Daratumumab vs. ACTM																									
Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Absolute Differenz (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d																					
1. Datenschnitt (01.05.2024)																													

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																															
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>																																																																
	<table><tr><td colspan="9">Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte</td></tr><tr><td>116/194 (59,8%)</td><td>25,23 [14,13; 35,98]</td><td>118/196 (60,2%)</td><td>14,72 [11,17; 27,63]</td><td>10,51</td><td>0,98 [0,66; 1,48] p=0,9382</td><td>0,99 [0,84; 1,17] p=0,9382</td><td>-0,40% [-10,10%; 9,30%] p=0,9382</td><td>0,73 [0,57; 0,95] p=0,0201</td></tr><tr><td colspan="9">Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte</td></tr><tr><td>83/194 (42,8%)</td><td>60,72 [41,40; NA]</td><td>88/196 (44,9%)</td><td>31,11 [24,64; 63,08]</td><td>29,61</td><td>0,92 [0,61; 1,37] p=0,6752</td><td>0,95 [0,76; 1,19] p=0,6746</td><td>-2,10% [-12,00%; 7,70%] p=0,6744</td><td>0,71 [0,53; 0,97] p=0,0308</td></tr><tr><td colspan="9">Krankheitssymptome – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte</td></tr><tr><td>100/194 (51,5%)</td><td>35,94 [19,75; 52,47]</td><td>106/196 (54,1%)</td><td>17,97 [13,70; 33,87]</td><td>17,97</td><td>0,90 [0,61; 1,35] p=0,6188</td><td>0,95 [0,79; 1,15] p=0,6196</td><td>-2,50% [-12,40%; 7,40%] p=0,6192</td><td>0,72 [0,54; 0,94] p=0,0180</td></tr><tr><td colspan="9">a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor, Anzahl der Risikofaktoren, die mit einer Progression zum Multiplen Myelom assoziiert sind (<3 Risikofaktoren vs. ≥3 Risikofaktoren). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Daratumumab an.</td></tr></table>	Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte									116/194 (59,8%)	25,23 [14,13; 35,98]	118/196 (60,2%)	14,72 [11,17; 27,63]	10,51	0,98 [0,66; 1,48] p=0,9382	0,99 [0,84; 1,17] p=0,9382	-0,40% [-10,10%; 9,30%] p=0,9382	0,73 [0,57; 0,95] p=0,0201	Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte									83/194 (42,8%)	60,72 [41,40; NA]	88/196 (44,9%)	31,11 [24,64; 63,08]	29,61	0,92 [0,61; 1,37] p=0,6752	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6746	-2,10% [-12,00%; 7,70%] p=0,6744	0,71 [0,53; 0,97] p=0,0308	Krankheitssymptome – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte									100/194 (51,5%)	35,94 [19,75; 52,47]	106/196 (54,1%)	17,97 [13,70; 33,87]	17,97	0,90 [0,61; 1,35] p=0,6188	0,95 [0,79; 1,15] p=0,6196	-2,50% [-12,40%; 7,40%] p=0,6192	0,72 [0,54; 0,94] p=0,0180	a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor, Anzahl der Risikofaktoren, die mit einer Progression zum Multiplen Myelom assoziiert sind (<3 Risikofaktoren vs. ≥3 Risikofaktoren). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Daratumumab an.									
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte																																																																	
116/194 (59,8%)	25,23 [14,13; 35,98]	118/196 (60,2%)	14,72 [11,17; 27,63]	10,51	0,98 [0,66; 1,48] p=0,9382	0,99 [0,84; 1,17] p=0,9382	-0,40% [-10,10%; 9,30%] p=0,9382	0,73 [0,57; 0,95] p=0,0201																																																									
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte																																																																	
83/194 (42,8%)	60,72 [41,40; NA]	88/196 (44,9%)	31,11 [24,64; 63,08]	29,61	0,92 [0,61; 1,37] p=0,6752	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6746	-2,10% [-12,00%; 7,70%] p=0,6744	0,71 [0,53; 0,97] p=0,0308																																																									
Krankheitssymptome – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte																																																																	
100/194 (51,5%)	35,94 [19,75; 52,47]	106/196 (54,1%)	17,97 [13,70; 33,87]	17,97	0,90 [0,61; 1,35] p=0,6188	0,95 [0,79; 1,15] p=0,6196	-2,50% [-12,40%; 7,40%] p=0,6192	0,72 [0,54; 0,94] p=0,0180																																																									
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit dem Stratifizierungsfaktor, Anzahl der Risikofaktoren, die mit einer Progression zum Multiplen Myelom assoziiert sind (<3 Risikofaktoren vs. ≥3 Risikofaktoren). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Daratumumab an.																																																																	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit dem Stratifizierungsfaktor, Anzahl der Risikofaktoren, die mit einer Progression zum Multiplen Myelom assoziiert sind (<3 Risikofaktoren vs. ≥3 Risikofaktoren). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Daratumumab an. Abkürzungen: ACTM: Beobachtendes Abwarten (Active Monitoring); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. Bei der Betrachtung der Mediane zeigt sich, dass unter der Therapie mit der Daratumumab Monotherapie die Zeit bis zur Verschlechterung bei allen drei patientenberichteten Symptomskalen konsistent stets etwa doppelt so hoch ist wie im Arm mit beobachtendem Abwarten. Dabei betragen die absoluten Differenzen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala <i>Schmerz</i> ca. 11 Monate, für die Symptomskala <i>Dyspnoe</i> knapp 30 Monate und für die Symptomskala <i>Krankheitssymptome</i> ca. 18 Monate. Konsistent dazu wird auch im Endpunkt <i>Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms</i> das Risiko einer Progression zum Multiplen Myelom durch die Daratumumab Monotherapie gegenüber beobachtendem Abwarten um 55 % gesenkt (HR=0,45 [0,33; 0,62]; p<0,0001). Während der Median unter beobachtendem Abwarten bereits nach ca. 39 Monaten erreicht ist, ist das für die Daratumumab Monotherapie bei einer Nachbeobachtungszeit von	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	65 Monaten noch nicht der Fall (siehe auch Abschnitt 1 dieser Stellungnahme). Die Transformation von einem SMM zu einem Multiplen Myelom geht in der Regel mit der Zunahme von Symptomen einher. Die hier statistisch signifikante Symptomskala <i>Schmerz</i> lässt Hinweise auf die Entwicklung der unter den CRAB-Kriterien beschriebenen Knochenschädigungen und den daraus resultierenden Schmerzen zu, die statistisch signifikante Symptomskala <i>Dyspnoe</i> auf die durch das CRAB-Kriterium Anämie hervorgerufenen Anämie. Da durch die Therapie mit Daratumumab eine Transformation zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms hinausgezögert wird, ist erwartbar, dass auch die durch das Multiple Myelom bedingten Symptome hinausgezögert werden. Die Vorteile in den Symptomskalen <i>Schmerz</i>, <i>Dyspnoe</i> und <i>Krankheitssymptome</i> sind konsistent zum Vorteil im Endpunkt <i>Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms</i>. Gerade unter dem Gesichtspunkt der unter Daratumumab doppelt so hohen Zeit bis zur Verzögerung der genannten Symptome und der dargestellten absoluten Differenz der Mediane haben diese einen hohen Stellenwert für die Verschlechterung der Lebensqualität. Damit sind die patientenberichteten Symptomskalen aussagekräftig und bei gegebener statistischer Signifikanz heranzuziehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Effekte in den patientenberichteten Symptomskalen <i>Schmerz</i>, <i>Dyspnoe</i> und <i>Krankheitssymptome</i> sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als geringfügig einzustufen, sondern zeigen einen bedeutsamen Zusatznutzen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.38	Die Auswertung zur Verbesserung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist relevant und für die Nutzenbewertung heranzuziehen <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevant.“</i> <u>Anmerkung:</u> Beim SMM können bereits unspezifische Symptome auftreten und die Lebensqualität der Betroffenen ist häufig beeinträchtigt (8, 9). Da daher sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei der betrachteten Studienpopulation möglich sind, sollten die Responderanalysen für beide Auswertungen herangezogen werden. Konsistent zur Verzögerung der Diagnose des Multiplen Myeloms und zu den Ergebnissen bezüglich des Hinauszögerns der Verschlechterung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich in der Studie AQUILA zum 1. Datenschnitt zusätzlich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Daratumumab Monotherapie in der Verbesserung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Es zeigen sich Vorteile in der erstmaligen Verbesserung der <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Diarrhö</i> und <i>Schmerz</i> (<i>Schmerz</i>: HR=1,54 [1,09; 2,17]; p=0,0144 und <i>Diarrhö</i>: HR=1,81 [1,01; 3,26]; p=0,0473), sowie in der erstmalig bestätigten Verbesserung in der <i>EORTC QLQ-C30</i>	<u><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)</i></u> Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung vor. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, wird für die Nutzenbewertung die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen. <u><i>Lebensqualität</i></u> Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Symptomskala Schmerz (HR=1,61 [1,06; 2,43]; p=0,0248). Hinzu kommen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Daratumumab Monotherapie in der erstmalig bestätigten Verbesserung in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Kognitive Funktion und Emotionale Funktion (Kognitive Funktion: HR=1,72 [1,11; 2,66]; p=0,0160 und Emotionale Funktion: HR=1,53 [1,02; 2,29]; p=0,0394).</i> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Auswertung der Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.	
S. I.39	Operationalisierung der erstmalig bestätigten Veränderung <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Zu den Auswertungen zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung fehlen Angaben zur genauen Operationalisierung. So ist beispielsweise unklar, über wie viele Folgerhebungen der Schwellenwert überschritten sein musste, um als Ereignis gewertet zu werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.“</i> <u>Anmerkung:</u> Die Operationalisierung der Auswertungen zur erstmalig bestätigten Veränderung sind analog der Zeit bis zur bestätigten Veränderung gemäß FAQ des G-BA erfolgt: Die Veränderung wird	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	als Ereignis gewertet, wenn der Schwellenwert der Response für zwei oder mehrere aufeinanderfolgende Erhebungen überschritten wird (10). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Operationalisierung der Zeit bis zur erstmalig bestätigten Veränderung folgt den Vorgaben des G-BA für die Zeit bis zur bestätigten Veränderung.	
S. I.26	Die Studie AQUILA ist hinsichtlich der Hochrisiko-Definition auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Es ist davon auszugehen, dass in der Versorgung ein hohes Risiko ein multiples Myelom zu entwickeln, maßgeblich über die mittlerweile etablierten Mayo Risikokriterien eingeschätzt wird. Ein zulassungskonformer Einsatz von Daratumumab erfordert jedoch die Feststellung eines hohen Risikos analog zu den Einschlusskriterien der Studie AQUILA. Aus den vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen gemäß den Mayo Risikokriterien (ca. 41 % der Gesamtpopulation, siehe auch Tabelle 9) ergibt sich, dass die Einschätzung des Risikos gemäß Einschlusskriterien der Studie AQUILA und Mayo Kriterien für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten distinkt ist und somit nicht regelhaft von einer Übertragbarkeit der Risikoeinschätzung zwischen den beiden Definitionen ausgegangen werden kann. Es besteht die Möglichkeit, dass Patientinnen und Patienten nach den Kriterien der Mayo Clinic ein hohes Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms haben, nach den Kriterien der Studie AQUILA jedoch kein hohes Risiko besteht.“</i>	<u>Zu der Risikodefinition in der Studie AQUILA</u> Die EMA hat die Zulassung von Daratumumab auf Patientinnen und Patienten beschränkt, die gemäß den Einschlusskriterien der Studie AQUILA ein hohes Risiko aufweisen. Von den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen 40,5 % gemäß den Mayo-Kriterien ein hohes Risiko auf, ein multiples Myelom zu entwickeln. Die in der Studie verwendeten Risikokriterien entsprechen nicht den in der Versorgung etablierten, aktualisierten Mayo-Risikokriterien.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> Die drei Parameter, auf denen die Mayo-Risikodefinition (11, 12) beruht, finden sich ebenfalls in der Risikodefinition der Studie AQUILA: <i>Klonale Plasmazellen im Knochenmark</i> (BMPC), <i>M-Protein im Serum</i> (M-Protein) sowie dem <i>Quotienten freier Leichtketten</i> (FLCr). Die beiden Hochrisiko-Definitionen unterscheiden sich in den Schwellenwerten der drei Parameter sowie der Anzahl der zu überschreitenden Schwellenwerte (siehe Tabelle 5). So wurde in der Studie AQUILA ein Patient als Hochrisiko-Patient eingestuft, wenn BMPC $\geq 10\%$ und mindestens ein Schwellenwert überschritten wurde. Dahingegen müssen zur Erfüllung der Mayo-Hochrisiko-Definition mindestens zwei Parameter-Schwellenwerte überschritten sein. Daher wird durch die Mayo-Hochrisiko-Definition eine engere Auswahl getroffen.	

Tabelle 5: Diagnostische Parameter und Schwellenwerte für das Hochrisiko-SMM nach AQUILA und Mayo 2018 (modifiziert nach Modul 3B Tabelle 3-1)

Hochrisiko-Definition Parameter	AQUILA 2016 ^a	Mayo 2018 ^b
	Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ und ≥ 1 der Parameter Schwellenwerte	≥ 2 der Parameter Schwellenwerte
Klonale Plasmazellen im Knochenmark (BMPC)	>50 bis <60%	>20%
Monoklonales Protein im Serum (M-Protein)	≥ 3 g/dl	>2 g/dl
Freier Leichtkettenquotient (FLCr)	≥ 8 bis <100	>20
Weitere	- Immunparese mit Reduktion von 2 unbeteiligten Immunglobulin-Isotypen - IgA SMM	
a: Quelle: Dimopoulos et al. 2024 (13) b: Quelle: Lakshman et al. 2018 (11) Im Jahr 2020 wurde diese Risikostratifizierung durch eine internationale Expertengruppe (IMWG) noch um das Vorhandensein genetischer Anomalien ergänzt (12).		

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass es vier Kombinationen von Schwellenwerten gibt, die die Mayo-Hochrisiko-Definition erfüllen: 1. Alle drei Schwellenwerte sind überschritten. 2. Die Kombination der Schwellenwerte von BMPC und FLCr 3. Die Kombination der Schwellenwerte von M-Protein und FLCr 4. Die Kombination der Schwellenwerte von BMPC und M-Protein Alle Patienten mit mindestens den Schwellenwerten BMPC ≥ 20 % und FLCr > 20 erfüllen stets sowohl die Mayo-Hochrisiko-Definition als auch die der Studie AQUILA (Kombination 1 und 2). Es sind nur zwei Konstellationen für die drei Parameter denkbar, welche die Mayo-Hochrisiko-Definition erfüllen, jedoch nicht die Hochrisiko-Definition der Studie AQUILA (siehe Tabelle 6): 1) Patienten mit FLCr > 20 und M-Protein > 2 g/dl erfüllen das Mayo-Hochrisiko-Kriterium, sind aber nicht in der AQUILA-Hochrisikopopulation enthalten, wenn sie BMPC < 10 % aufweisen. 2) Die zweite Konstellation für Mayo-Hochrisiko-Patienten, die nicht in der AQUILA-Population enthalten sind, kann bei Patienten auftreten, die ausschließlich über die Parameter BMPC > 20 % und M-Protein > 2 g/dl als Mayo-Hochrisiko-Patienten identifiziert werden: solche Patienten erfüllen dann nicht das Hochrisiko-Kriterium der	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	Studie AQUILA, wenn das M-Protein zwischen 2 und 3 g/dl beträgt und BMPC zwischen 20 % und 50 % und nur sofern FLCr <8. Die Hochrisiko-Definition in der Studie AQUILA beruht auf der ursprünglichen Risikostratifizierung der Mayo-Klinik aus dem Jahr 2008 (14, 15). In der Arbeit von Lakshman et al. 2018 wird die Verteilung der für die Risikoklassifizierung relevanten Parameter für 421 Patienten der Mayo-Klinik berichtet (s. Tabelle 6), von denen 153 Patienten die Mayo-Hochrisiko-Definition aus dem Jahr 2018 erfüllen. Auf zwei Patienten (1,3 %) trifft die Konstellation ‚(1)‘ zu, wonach die Patienten aufgrund BMPC<10 % nicht das AQUILA-Hochrisiko-Kriterium erfüllen. Die Konstellation ‚(2)‘ trifft auf 23 von 153 Patienten (16 %) zu, wobei es sich ggf. um eine Überschätzung handelt, wenn Patienten auch den AQUILA-Schwellenwert für BMPC (>50 %) erfüllen, was aus den Angaben in der Studie nicht hervorgeht. Tabelle 6: Vergleich der Kategorisierung von Patienten anhand der Mayo 2008 Schwellenwertkonstellationen und der Mayo 2018 Schwellenwertkonstellationen (modifiziert nach Appendix von (11)) <table><tr><td></td><td>Verteilung der Patienten nach Mayo 2008 Schwellenwertkonstellationen ^a</td></tr></table>		Verteilung der Patienten nach Mayo 2008 Schwellenwertkonstellationen ^a	
	Verteilung der Patienten nach Mayo 2008 Schwellenwertkonstellationen ^a			

		BMPC ≥10% (n=184)	M-protein ≥3 g/dl (n=3)	FLCr (n=1)	≥8	BMPC ≥10% + M-protein ≥3 g/dl (n=27)	BMPC ≥10% + FLCr ≥8 (n=161)	M-protein ≥3g/dl + FLCr ≥8 (n=5)	BMPC ≥10% + M-protein ≥3g/dl + FLCr ≥8 (n=37)		
Verteilung der Patienten nach Mayo 2018 ^b		BMPC >20% + M- protein >2 g/dl (n=64)	23 Konstellati on 2	0	0	18	14	0	9		
		BMPC >20% + FLCr >20 (n=21)	0	0	0	0	21	0	0		
		M- protein >2 g/dl + FLCr >20 (n=35)	0	0	1	0	20	2 Konstellati on 1	12		
		BMPC >20% + M- protein >2 g/dl + FLCr >20 (n=33)	0	0	0	0	17	0	16		
Hohes Risiko (n=153)											

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a: Kyle et al. 2007 (14); Dispenzieri et al. 2008 (15) b: Lakshman 2018 (11) Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten mit einem SMM, die gemäß Mayo 2018 die Hochrisiko-Definition erfüllen, jedoch nicht von der Zulassung der Studie AQUILA umfasst sind, unter 20 % liegt. Die Subgruppe „Mayo Hochrisiko“ in der Studie AQUILA entspricht somit weitgehend der Population der Patienten mit diagnostiziertem Hochrisiko-SMM gemäß Mayo 2018. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Subgruppe „Mayo Hochrisiko“ aus der Studie AQUILA auf den Versorgungskontext wird dadurch nicht in Frage gestellt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Anteil der Patienten mit einem SMM, die gemäß Mayo 2018 die Hochrisiko-Definition erfüllen, jedoch nicht die Hochrisiko-Definition der Studie AQUILA, liegt unter 20 %. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Subgruppe „Mayo Hochrisiko“ aus der Studie AQUILA auf den Versorgungskontext wird dadurch nicht in Frage gestellt.	
S. I.26 S. I.47	Es liegen keine Effektmodifikationen vor, die eine Nutzenbewertung auf Subgruppenebene begründen würden <u>Zitate aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Die Gesamtpopulation der Studie AQUILA entspricht somit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Daratumumab beim schwelenden multiplen Myelom und wird analog</i>	<u>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)</u> Aus den Subgruppenanalysen liegen Effektmodifikationen für die Endpunkte

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zum Vorgehen des pU zur Nutzenbewertung herangezogen. Effektmodifikationen durch das Merkmal Risiko gemäß Mayo Kriterien (niedrig vs. mittel vs. hoch) werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersucht (siehe Abschnitt I 4.4).“ „Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet: • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Risiko nach den Mayo Kriterien für die Entwicklung eines multiplen Myeloms (niedrig vs. mittel vs. hoch) Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang C.4 dargestellt.“ <u>Anmerkung:</u> Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es aufgrund der sehr hohen Anzahl durchgeführter Interaktionstest zu einer hohen Anzahl zufällig falsch-positiver Interaktionen kommen kann. Die vom IQWiG beschriebene Interaktion für die Subgruppe Risiko nach den Mayo-Kriterien im Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptoms Übelkeit und Erbrechen ist über alle Endpunkte hinweg der einzige Endpunkt, bei dem eine signifikante Interaktion beobachtet werden kann.	„Übelkeit und Erbrechen“ und „Appetitverlust“ vor. Bei dem Endpunkt Übelkeit und Erbrechen liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Risiko nach Mayo-Kriterien“ vor. Dabei zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko nach Mayo-Kriterien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab. Für Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Risiko nach Mayo-Kriterien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei dem Endpunkt Appetitverlust liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Dabei zeigt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch für die Subgruppe <i>Alter</i> zeigen sich über alle Endpunkte bzw. Endpunktkategorien nur vereinzelt signifikante Interaktionen ohne Endpunkt-übergreifendes Muster. Für die Subgruppe <i>Geschlecht</i> werden vom IQWiG Interaktionen in den Endpunkten <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> und <i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Gesamt UE)</i> beschrieben. Dabei handelt es sich neben dem <i>PT Dyspnoe (Gesamt UE)</i> aber um die einzigen signifikanten Interaktionen für die Subgruppe <i>Geschlecht</i>, die über die Vielzahl der betrachteten Verträglichkeitsendpunkte beobachtet werden können. Außerdem sind die Ergebnisse innerhalb der Subgruppenkategorien widersprüchlich mit Nachteilen z. T. für die Subgruppenkategorie <i>männlich</i> und z. T. für die Subgruppenkategorie <i>weiblich</i>. In früheren Stellungnahmeverfahren wurden Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal <i>Geschlecht</i> von klinischen Experten und der AkdÄ als klinisch nicht begründbar eingestuft (16). Auch aus der Literatur sind keine Daten bekannt, die darauf hinweisen, dass Anti-CD38-Antikörper wie Daratumumab geschlechtsabhängige Resultate liefern oder hierfür entsprechende Anwendungshinweise aus Risk-Management-Plänen und ähnlichem erforderlich wären. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der Studie AQUILA liegen vereinzelt statistisch signifikante Interaktionen in Endpunkten vor, für die kein endpunktübergreifendes Muster zu erkennen ist. Zudem fehlt eine biologische Rationale, die eine echte Effektmodifikation nahelegen würde. Aufgrund der großen Anzahl durchgeführter Interaktionstests ist daher davon auszugehen, dass es sich um	Aus den Effektmodifikationen ergeben sich keine belastbaren Schlussfolgerungen für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, für die das Ergebnis der Gesamtpopulation herangezogen wird. <u>Nebenwirkungen</u> Bei dem Endpunkt „Schwere UE“ liegt aus den Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ vor. Dabei zeigt sich für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei dem Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)“ liegt aus den Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ vor. Dabei zeigt sich für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zufällige und daher falsch-positive Testergebnisse handelt. Insgesamt ergeben sich daher keine Gründe, welche die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen würden.	Daratumumab. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Aus den vorgenannten Effektmodifikationen ergeben sich keine belastbaren Schlussfolgerungen für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, für die das Ergebnis der Gesamtpopulation herangezogen wird.



Literaturverzeichnis

1. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Daratumumab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason).* Vom 15. Mai 2025. 2025 [abgerufen am: 05.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11487/2025-05-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1138_TrG.pdf.
2. Cocks K, Cohen D, Wisløff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma.* Eur J Cancer. 2007;43(11):1670-1678.
3. EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). *The updated QLQ strategy: core +/-module +/- Item Library 2025.* 2025 [abgerufen am: 25.11.2025]. Verfügbar unter: <https://qol.eortc.org/item-library/>.
4. EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). *Quality of Life Group. Item Library User Guidelines. First Edition.* 2022 [abgerufen am: 05.12.2025]. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2022/10/EORTC-Item-Library-User-Guidelines.pdf>.
5. Johnson & Johnson. *Daratumumab (Darzalex®). Modul 4 A. Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose.* Stand: 28.02.2025. 2025 [abgerufen am: 26.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8511/2025_02_28_Modul4A_Daratumumab.pdf.
6. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). *Daratumumab (systemische Leichtketten-Amyloidose). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Dossierbewertung [online]. Projekt: A25-40. Version: 1.0. Stand: 27.05.2025.* 2025 [abgerufen am: 26.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8513/2025-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-1180.pdf.
7. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason).* Vom 21. August 2025. 2025 [abgerufen am: 05.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11836/2025-08-21_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1180_TrG.pdf.
8. Jean-Baptiste M, Gries KS, Lenderking WR, Fastenau J. *Symptom burden and health-related quality of life impacts of smoldering multiple myeloma: the patient perspective.* J Patient Rep Outcomes. 2020;4(95).

9. Quinn SCM, Romaniuk D. *The Complex Psychological Effects and Perspectives of Patients on Diagnosis, Monitoring, and Future Treatments for MGUS and Smoldering Myeloma: A Mixed Methods Study*. Blood. 2024;144:1913-1914.
10. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Fragen pharmazeutischer Unternehmen. Dossiererstellung. Auswertung der Zeit bis zur Veränderung (Verbesserung und/oder Verschlechterung) im Rahmen von Responderanalysen*. 2025 [abgerufen am: 05.12.2025]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
11. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. *Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria*. Blood Cancer J. 2018;8(6):59.
12. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, Gonzalez-Calle V, Kastiris E, Hajek R, et al. *International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM)*. Blood Cancer J. 2020;10(10):102.
13. Dimopoulos MA, Voorhees PM, Schjesvold F, Cohen YC, Hungria V, Sandhu I, et al. *Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma*. N Engl J Med. 2025;392(18):1777-1788.
14. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. *Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. N Engl J Med. 2007;356(25):2582-2590.
15. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. *Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. Blood. 2008;111(2):785-789.
16. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Daratumumab*. Stenografisches Wortprotokoll 2018 [abgerufen am: 05.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-307/2018_01_08_Wortprotokoll_Daratumumab_D-310.pdf.

5.2 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	04.12.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®) Anwendungsgebiet: Schwelendes Multiples Myelom (SMM) 2025-08-15-D-1242
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 17. November 2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35 a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Daratumumab (Darzalex®) durchgeführt wurde. Der Wirkstoff wurde für das Anwendungsgebiet des Schwelenden Multiplen Myeloms (SMM) bewertet. Für die Bewertung von Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Schwelendem Multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms haben, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) die Studie AQUILA (54767414SMM3001) vorgelegt. Das IQWiG hat diese Studie zwar als Grundlage der Bewertung herangezogen, schränkt jedoch die Auswahl der in seiner Bewertung eingeschlossenen Endpunkte ein. Somit weicht die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte von der Auswahl des pU ab. Darüber hinaus erfolgt die Einschätzung des IQWiG hinsichtlich des Ausmaßes der Differenz in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe und Schmerzen ohne angemessene Berücksichtigung des indikationsspezifischen Kontextes. Das IQWiG kommt basierend auf dieser Bewertung zu dem Schluss, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt (1). Eli Lilly and Company ist aktiv in der Forschung und Entwicklung im Bereich Onkologie tätig. Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiGs.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.35	Anmerkung: „Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.“ Das IQWiG zieht den patientenrelevanten Endpunkt <i>Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms</i> nicht heran und berücksichtigt diesen in der Nutzenbewertung folglich nicht. Eine nachvollziehbare Begründung für den Ausschluss dieses patientenrelevanten Endpunkts liefert das IQWiG nicht. Aus der Sicht der Lilly Deutschland GmbH handelt es sich bei diesem Endpunkt um das zentrale Outcome in dieser Indikation. Patienten mit einem SMM haben zwar ein Tumorleiden, aber noch keine MM-spezifischen Krankheitszeichen, weshalb sie nicht in einer palliativen Therapiesituation sind (2, 3). Aus diesem Grund ist das wichtigste Therapieziel bei Patienten mit einem SMM das Aufrechterhalten dieses Stadiums und somit die Verzögerung der Zeit bis zur Diagnose des MM (3, 4-6). Zudem wird durch das Aufrechterhalten des Zustands eines SMM das Auftreten von spürbaren und ggf. schwerwiegenden Symptomen verzögert bzw. sogar verhindert und somit eine normale Lebensqualität bewahrt (7). Auch wenn nach der Diagnose eines MM mittlerweile für einige Patienten durch den	<u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie AQUILA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression zum multiplen Myelom gemäß den IMWG-Kriterien bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression zum multiplen Myelom“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einsatz intensiver Therapiekombinationen das Erreichen einer Langzeitremission möglich ist, befinden sich viele Patienten bereits kurz nach Diagnosestellung des MM in einer palliativen Therapiesituation. So fassen auch die Autoren des Abschlussberichts des BMBF-geförderten Forschungsprojekts „TRANSCAN V – iMMunocell: Entwicklung minimal-invasiver Verfahren zur Identifikation von Smouldering Myelom (SMM) Patienten“ zusammen: „Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne Erkrankung ausgehend von Plasmazellen im Knochenmark und gilt weiterhin als nicht heilbar. Trotz einer großen Anzahl an neuen Therapiemöglichkeiten, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, entstehen regelhaft Resistenzen gegen alle verfügbaren Medikamente. Eine realistische Chance auf Heilung scheint in der Vermeidung des Überganges aus der prämaligen Vorstufe dem Smouldering Multiplem Myelom (SMM) in das aktive, symptomatische MM zu liegen.“ (8). Vorgeschlagene Änderung: Die Anmerkung des IQWiGs sollte gestrichen werden. Das IQWiG sollte den vom pU zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellten, patientenrelevanten Endpunkt <i>Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen</i>	Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.13	<i>Myeloms heranziehen und die Ergebnisse in seiner Bewertung entsprechend berücksichtigen.</i> Anmerkung: „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.“ Aus der Sicht der Lilly Deutschland GmbH erfolgt die Einschätzung des IQWiG hinsichtlich des Ausmaßes der Differenz ohne angemessene Berücksichtigung des indikationsspezifischen Kontextes. Patienten mit einem SMM haben zwar ein Tumorleiden, aber noch keine MM-spezifischen Krankheitszeichen (2, 3). Viele dieser Patienten sind zudem häufig sogar asymptomatisch. Obwohl Schmerzen und Dyspnoe formal durch das IQWiG der Kategorie „nicht schwerwiegend“ zugeordnet werden, ist ihre erstmalige	In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Symptomskala „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor. Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität unter Berücksichtigung der signifikanten Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 ein moderater Vorteil zugunsten von Daratumumab.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Manifestation in einer typischerweise asymptomatischen Population klinisch hoch relevant und hat einen völlig anderen klinischen Stellenwert als ein Symptom, das innerhalb eines fortgeschrittenen Tumorverlaufs fluktuiert. Die Verzögerung der erstmaligen Verschlechterung um 10 Monate (Schmerzen) bzw. 2,5 Jahre (Dyspnoe) ist in diesem Kontext eindeutig mehr als geringfügig. Vorgeschlagene Änderung: Der indikationsspezifische Kontext sollte in der Bewertung des Ausmaßes der Differenz in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe und Schmerzen angemessen in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2131. Daratumumab (schwelendes multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025. [Zugriff: 18.11.2025]. [A25-109 - Daratumumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#)
2. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022. 2022 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf
3. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, Gonzalez-Calle V, Kastiris E, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). Blood Cancer J. 2020;10(10):102.
4. Mateos MV, González-Calle V. Timing of treatment of smoldering myeloma: early treatment. Blood Adv. 2018;2(21).
5. Rodriguez-Otero P, Paiva B, San-Miguel JF. Roadmap to cure multiple myeloma. Cancer Treat Rev. 2021;100(102284).
6. Salem KZ, Ghobrial IM. The road to cure in multiple myeloma starts with smoldering disease. Expert Opin Orphan Drugs. 2015;3(6):653-661.
7. Dimopoulos MA, Voorhees PM, Schjesvold F, Cohen YC, Hungria V, Sandhu I, et al. Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2025;392(18):1777-1788.
8. Goldschmidt H, Raab M-S, Weinhold N, Grab AL, Mai E. TRANSCAN V – iMMunocell: Entwicklung minimal-invasiver Verfahren zur Identifikation von Smouldering Myelom (SMM) Patienten 2022 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: <https://edocs.tib.eu/files/e01fb24/1881459705.pdf>.

5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. November 2025 eine Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex) von Janssen-Cilag GmbH im neuen Anwendungsgebiet veröffentlicht. Daratumumab ist unter anderem zugelassen für erwachsene Patient:innen mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG stellt eine Reihe von Vorteilen (u. a. bei nicht schwerwiegenden Symptomen wie Appetitverlust und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Endpunkt globaler Gesundheitsstatus) und Nachteilen (u. a. bei den Endpunkten Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Schlaflosigkeit und Gefäßerkrankungen) dar. Insgesamt sei jedoch kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen festzustellen. Der Hersteller hat im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der AQUILA Studie wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert. Die aktuelle Leitlinie der European Hematology Association (EHA) und European Myeloma Network (EMN) bewertet PFS als zentrales klinisches Zielkriterium in allen Stadien des Myeloms, verknüpft die Dauer des PFS eng mit der Minimal Residual Disease (MRD) und nutzt es als Hauptgrundlage für Therapieempfehlungen (1). PFS und Gesamtüberleben werden gleich gewichtet. Durch die Aufnahme von PFS in die neuen R2-ISS (Second Revision of the International Staging System) Risikogruppen ist es explizit Teil der Risikostratifikation. Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten bzw. die betroffene Patientin ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (2-4). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres und klinisch äußerst relevantes Therapieziel (5), insbesondere,	<u><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></u> Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie AQUILA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression zum multiplen Myelom gemäß den IMWG-Kriterien bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression zum multiplen Myelom“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
da die bisherigen Therapieoptionen bei den meisten Patienten nicht kurativ sind. Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmazytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten und Patientinnen mit multiplem Myelom (2). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (6). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (7, 8).	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Desweiteren wird durch eine Krankheitsprogression und darüber hinaus durch eine Erhöhung der Krankheitsaktivität, die eine Gefahr für lebenswichtige Organe wie z.B. die Niere darstellt, die Initiierung einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie notwendig. Eine weitere Therapie kann für Patienten bzw. Patientinnen therapiebedingte Nebenwirkungen mit sich bringen. Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar. Auch die Zulassungsbehörden (9, 10) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser, neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens und dem Erhalt der Lebensqualität, als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (5). Durch die erheblichen Verbesserungen der Therapien bei multiplen Myelom wird das Erreichen von Überlebensvorteilen (Gesamtüberleben) zunehmend schwieriger bzw. langwieriger nachzuweisen – u.a. wegen Cross-over und vielfältigen Salvage-Therapien bei Rezidiven (11). Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten und -patientinnen uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung in allen Therapielinien berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	

Literaturverzeichnis

1. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M , et al. 2025. EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 22(9): 680-700. <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>
2. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P , et al. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 22(2): 417-26.
3. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA , et al. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 28(5): 981-92.
4. Mols F, Oerlemans S, Vos AH , et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*. 89(4): 311-9.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2024. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 03.12.2025]
6. Ralston S, Gallacher S, Patel U , et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. 112(7): 499-504.
7. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L , et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 22(8): 1485-93.
8. Stringer S, Basnayake K, Hutchison C, Cockwell P 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*. 2011: 493697.
9. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 05 January 2019 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [Abgerufen am: 03.12.2025]
10. Food Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [Abgerufen am: 03.12.2025]
11. Pawlyn C, Schjesvold FH, Cairns DA , et al. 2024. Progression-free survival as a surrogate endpoint in myeloma clinical trials: an evolving paradigm. *Blood Cancer J*. 14(1): 134. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-024-01109-4>

5.5 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	08. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®) [schwelendes multiples Myelom]
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Pfizer Pharma GmbH nimmt Stellung zur am 17. November 2025 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Daratumumab: Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms als patientenrelevanter Endpunkt Die Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms (MM) stellt einen zentralen klinischen Endpunkt bei Patient:innen mit schwelendem multiplen Myelom (SMM) und hohem Progressionsrisiko dar (1-4). Bei der Mehrheit der Patient:innen mit SSM und hohem Progressionsrisiko schreitet die Erkrankung unbehandelt letztlich zu einem MM fort, sodass trotz engmaschiger Überwachung die mit dem MM einhergehenden Symptome und Organschäden nicht verhindert werden können (4). Eine Verlängerung der Zeit bis zur MM-Diagnose gemäß SLiM-CRAB-Kriterien bedeutet, dass die Erkrankung länger in einem asymptomatischen Zustand verharret, bevor schwere Symptome oder Endorganschäden auftreten, die nicht reversibel sein können und mit schwerwiegenden Langzeitfolgen einhergehen können (5, 8, 9). Ein Fortschreiten von SMM zur symptomatischen MM geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (6-8). Demgegenüber ermöglicht eine Verlängerung der Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms den gegenwärtigen Gesundheitszustand zu	<u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie AQUILA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression zum multiplen Myelom gemäß den IMWG-Kriterien bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression zum multiplen Myelom“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erhalten und die Notwendigkeit intensiver Folgetherapien zu reduzieren (5). Die Diagnose des MM stellt eine absolute Indikation für die Behandlung mit Mehrfachkombinationen und ggfs. Stammzelltransplantation dar, die meist toxischer sind als die Monotherapie mit Daratumumab(10). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Diagnose des MM von unmittelbarer Patientenrelevanz. Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms sollte als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung zu Daratumumab anerkannt und bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Mateos MV, González-Calle V. Timing of treatment of smoldering myeloma: early treatment. *Blood Adv.* 2018;2(21).
2. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, Gonzalez-Calle V, Kastiris E, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J.* 2020;10(10):102.
3. Rodriguez-Otero P, Paiva B, San-Miguel JF. Roadmap to cure multiple myeloma. *Cancer Treat Rev.* 2021;100(102284).
4. Salem KZ, Ghobrial IM. The road to cure in multiple myeloma starts with smoldering disease. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2015;3(6):653-661.
5. Ntanasis-Stathopoulos, I., Filippatos, C., Malandrakis, P. *et al.* Observation or treatment for smoldering multiple myeloma? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Blood Cancer J.* 2025;15(104).
6. Dimopoulos MA, Voorhees PM, Schjesvold F, et al. Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2025;392(18):1777-1788.
7. Mateos MV, Hernández MT, Salvador C, et al. Lenalidomide-dexamethasone versus observation in high-risk smoldering myeloma after 12 years of median follow-up time: A randomized, open-label study. *Eur J Cancer.* 2022;174:243-250.
8. Abdallah, N.H., Lakshman, A., Kumar, S.K. *et al.* Mode of progression in smoldering multiple myeloma: a study of 406 patients. *Blood Cancer J.* 2024;14(9).
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik: Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. 2022. [Zugriff: 03.12.2025; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf].
10. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Darzalex. EPAR. 2025. [Zugriff: 03.12.2025; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-004077-ii-0077-epar-assessment-report-variation_en.pdf].

5.6 Stellungnahme DGHO, DSMM, GMMG

Datum	8. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Daratumumab – SMM
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom</i> GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
1. Zusammenfassung Dieses Verfahren betrifft die Anwendung von Daratumumab (Darzalex®) in der Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einem schwelenden Multiplen Myelom (SMM). Daratumumab ist jetzt auch zugelassen als Monotherapie bei Pat. mit SMM, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben. 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 <table><tr><th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr><tr><td>Beobachtendes Abwarten</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr></table> Unsere Anmerkungen sind: Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaft. Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie AQUILA zum Vergleich der Therapie mit Daratumumab gegenüber abwartendem Verhalten. Die Therapie mit Daratumumab über 36 Monate führte zur signifikanten Verzögerung des Übergangs in ein multiples Myelom und in der aktuellen Analyse zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG										
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit										
Beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-										

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die Nebenwirkungsrate wurde durch Daratumumab gesteigert. Die Hinzunahme von Daratumumab hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome. - Im Bericht des IQWiG wird kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vorgeschlagen. Die Daratumumab Monotherapie führte bei Pat. mit SMM zu einer Verzögerung des Übergangs in ein Multiples Myelom und kann Pat. mit hohem Progressionsrisiko angeboten werden.	
2. Einleitung Das Multiple Myelom (MM) entwickelt sich in der Sequenz der aufeinander folgenden Stadien Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), schwelendem Multiplen Myelom (SMM) und symptomatischem MM [1-3]. Die Daratumumab Monotherapie führte bei Pat. mit SMM zu einer Verzögerung des Übergangs in ein Multiples Myelom und kann Pat. mit hohem Progressionsrisiko angeboten werden.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Das SMM wird vom MGUS und vom symptomatischen MM anhand definierter Kriterien abgegrenzt, siehe Abbildung 1 [1].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Abbildung 1: Diagnostische Kriterien für Multiples Myelom und verwandte Erkrankungen [1]

Diagnostische Kriterien für Multiples Myelom und verwandte Erkrankungen

Diagnose	MGUS ¹	Schielendes Myelom (smouldering myeloma)	Multiples Myelom	Solitäres Plasmazytom	Plasmazell-Leukämie
Kriterien					
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	< 10 %	≥ 10 - 60 %	≥ 10 %	≥ 60 %	< 10 %
	und	und / oder	und / oder	oder	und
Monoklonales Protein im Serum	< 30 g / l	≥ 30 g / l	nachweisbar	nicht obligat nachweisbar	
	und	und / oder	und / oder	und	
Monoklonales Protein im Urin	< 500 mg / 24 h ³	≥ 500 mg / 24 h ³	nachweisbar	nicht obligat nachweisbar	
	und	und	und	und	
Endorganschäden ²	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nachweisbar	nicht nachweisbar	
	und			und	
	abnormaler freier Leichtketten-Quotient ⁴		abnormaler freier Leichtketten-Quotient ≥100 und betroffene Leichtkette ≥100mg/L	singuläre Knochenmanifestation oder extramedulläre Manifestation in MRT / CT	≥ 2 x 10 ⁹ / l klonale Plasmazellen im peripheren Blut
			oder	und	und / oder
			≥1 Herdbefund im MRT	klonale Plasmazellen biptisch gesichert	≥ 5% klonale Plasmazellen im Differentialblutausstrich

Legende:

¹MGUS – Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz;

² Endorganschäden - CRAB Kriterien: Hyperkalzämie (hyperCalcemia) und/oder Niereninsuffizienz (Renal insufficiency) und/oder Anämie (normochrom, normozytär) (Ane und/oder osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (Bone lesions);

³ nur beim Leichtkettentyp;

⁴ der Nachweis von ≥5% zirkulierenden Plasmazellen hat denselben, prognostisch ungünstigen Effekt [12];

Eine Therapie ist bei Pat. mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der sog. SLiM-Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [1-4]. Der Nachteil dieses Vorgehens ist, dass potenziell Prognose- und Lebensqualitäts-begrenzende Endorganschäden bei Diagnose bereits eingetreten sind, und dass aggressive,

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
nebenwirkungsbelastete Therapieregime zur Beherrschung der Erkrankung eingesetzt werden müssen. In der Vergangenheit hatten randomisierte Studien zum Einsatz von Lenalidomid mit oder ohne Dexamethason bei Pat. mit SMM gezeigt, dass eine signifikante Verzögerung des Krankheitsverlaufs möglich ist [5, 6]. Der Vorteil war deutlicher bei Pat. mit hohem Progressionsrisiko. Daratumumab ist aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit ein weiterer Kandidat zum Einsatz beim SMM. Die Ergebnisse der AQUILA-Studie zu Daratumumab beim SMM sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Daratumumab beim SMM <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>PFÜ⁴ (HR³)</th><th>Zeit bis zur Diagnose eines MM (HR³)</th><th>ÜLR⁵ (HR³)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AQUILA, 2025 [7]</td><td>Beobachtendes Abwarten</td><td>Daratumumab</td><td>390</td><td>37,75 vs n.e.⁸ 0,46 p < 0,0001</td><td>38,9 vs ne.e⁸ 0,45 p < 0,0001</td><td>13,3 vs 7,7 0,52 p = 0,0384</td></tr> </tbody> </table> ¹ N – Anzahl Pat.; ² sCR – stringent Complete Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Zeit bis zur Diagnose eines MM, Rate in %; ⁵ ÜLR – Rate der verstorbenen Pat., in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht;				Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ⁴ (HR ³)	Zeit bis zur Diagnose eines MM (HR ³)	ÜLR ⁵ (HR ³)	AQUILA, 2025 [7]	Beobachtendes Abwarten	Daratumumab	390	37,75 vs n.e. ⁸ 0,46 p < 0,0001	38,9 vs ne.e ⁸ 0,45 p < 0,0001	13,3 vs 7,7 0,52 p = 0,0384			
Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ⁴ (HR ³)	Zeit bis zur Diagnose eines MM (HR ³)	ÜLR ⁵ (HR ³)														
AQUILA, 2025 [7]	Beobachtendes Abwarten	Daratumumab	390	37,75 vs n.e. ⁸ 0,46 p < 0,0001	38,9 vs ne.e ⁸ 0,45 p < 0,0001	13,3 vs 7,7 0,52 p = 0,0384														

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Daratumumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA beobachtendes Abwarten festgelegt. Das entspricht dem bisherigen Vorgehen.	Unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation sowie der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis bestimmt der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie AQUILA. In dieser Studie wurde Daratumumab mit beobachtendem Abwarten verglichen. Eingeschlossen wurden Pat. mit SMM, die folgende Kriterien für ein erhöhtes Risiko zur Transformation in ein MM erfüllten: - klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ und - o M-Protein ≥ 30 g/l oder - o IgA SMM - o Immunoparese mit Reduktion von zwei nicht beteiligten Ig Isotypen - o Quotient freier Leichtketten (FLC) zwischen 8 und <100 - o Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark $>50 - \leq 60\%$. Das Therapieschema war:	Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts vom 01. Mai 2024 der laufenden offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie AQUILA vorgelegt, in der Daratumumab als Monotherapie gegenüber keiner Intervention verglichen wird. Die Studie wird seit November 2017 in insgesamt 140 Zentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. In die Studie wurden 390 erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms eingeschlossen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. an Tag 1, 8, 15, 22 - Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. an Tag 1, 15 - Zyklus 7-39 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. Tag 1 (Verabreichung bis 39 Zyklen oder bis zu 36 Monate oder bis zum bestätigten Krankheitsprogress (PD)) Das mediane Alter lag bei 64 Jahren. Die Studie wurde in einem Peer Review Journal publiziert [7].	Das hohe Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms ist definiert als $\geq 10\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark und zusätzliches Zutreffen mindestens eines der folgenden Risikokriterien: Serum-M-Protein ≥ 3 g/dl, klonale Plasmazellen im Knochenmark $> 50\%$ bis $< 60\%$, FLC-Verhältnis ≥ 8 bis < 100, IgA-Subtyp oder Immunoparese mit der Reduktion von 2 nicht betroffenen Ig-Isotypen.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte dieser Studie. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts war der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen statistisch signifikant zugunsten von Daratumumab. Allerdings lag die Rate an Ereignissen nur bei 10,5% der Studienpopulation.	Im Ergebnis wird der statistisch signifikante Unterschied im Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie AQUILA, herangezogen. Der Vorteil basiert allerdings auf einer geringen Ereigniszahl und es bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt von AQUILA. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im Daratumumab-Arm nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 37,75 Monaten. Der Unterschied war statistisch signifikant.	Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie AQUILA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression zum multiplen Myelom gemäß den IMWG-Kriterien bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression zum multiplen Myelom“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Diagnose eines Multiplen Myeloms Die Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms wurde durch Daratumumab signifikant verlängert (HR 0,45; p<0,0001).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	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.	In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (EORTC QLQ-C30; Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20) vor. Die Ergebnisse der Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20 werden aufgrund der selektiven Erhebung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung der signifikanten Vorteile in den Funktionsskalen „globaler Gesundheitsstatus“ und „emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ein moderater Vorteil zugunsten von Daratumumab.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Schwere unerwünschte Ereignisse traten im Daratumumab-Arm häufiger auf als in der Kontrolle. Eine gute Übersicht gibt die Primärpublikation, siehe Tabelle 3. <i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]</i>	Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der schweren UE und SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE eine Vielzahl von Nachteilen der Daratumumab-Therapie. Aus den vorgenannten Effektmodifikationen ergeben sich keine belastbaren Schlussfolgerungen für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, für die das Ergebnis der Gesamtpopulation herangezogen wird. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich weder Vor- noch Nachteile für eine Behandlung mit Daratumumab.

Table 3. Summary of Adverse Events (Safety Population).

Event	Daratumumab (N = 193)	Active Moni (N = 196)
	<i>number of patients (percent)</i>	
Any adverse event	187 (96.9)	162 (82.1)
Most common adverse events*		
Fatigue	66 (34.2)	26 (13.3)
Upper respiratory tract infection	58 (30.1)	15 (7.7)
Diarrhea	53 (27.5)	10 (5.1)
Arthralgia	52 (26.9)	35 (17.9)
Nasopharyngitis	49 (25.4)	23 (11.7)
Back pain	46 (23.8)	38 (19.4)
Insomnia	43 (22.3)	5 (2.6)
Grade 3 or 4 adverse event	78 (40.4)	59 (30.1)
Most common grade 3 or 4 adverse event: hypertension	11 (5.7)	9 (4.6)
Serious adverse event	56 (29.0)	38 (19.4)
Most common serious adverse event: pneumonia	7 (3.6)	1 (0.5)
Adverse event that led to death†	2 (1.0)	4 (2.0)
Second primary cancer	18 (9.3)	20 (10.2)

* Adverse events of any grade that were reported in $\geq 20\%$ of the patients in either group are listed.

† Adverse events that led to death were coronavirus disease 2019 (Covid-19) and Covid-19 pneumonia in the daratumumab group and pulmonary edema, cardiac arrest, pulmonary embolism, and cardiac failure in the active-control group.

Am häufigsten traten Fatigue, Infekte der oberen Luftwege, Diarrhoe, Arthralgie, Nasopharyngitis und Schlafstörungen auf. 7,9% im Daratumumab-Arm brachen die Therapie ab.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG identifiziert keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab in dieser Indikation. Die gesamte Diskussion der letzten 10 Jahre einschl. der Testung anderer Wirkstoffe in dieser Indikation und die Identifikation von weiteren Kriterien zur Prognoseabschätzung wird nicht erwähnt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Isatuximab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8]. ESMO-MCBS:H für Daratumumab (AQUILA) 3	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie Daratumumab wird in dieser Kombination nicht regelhaft mit ‚neuen‘ Arzneimitteln kombiniert.	<u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> <u>Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms</u>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
	7. Diskussion Daratumumab verzögert die Progression der Expansion maligne transformierter Plasmazellen. AQUILA bestätigt damit die Ergebnisse der beiden früheren Phase-III-Studien zur Wirksamkeit effektiver MM-Arzneimittel in einer früheren Krankheitsphase, namentlich von Lenalidomid (ECOG E3A06) [5] und von Lenalidomid + Dexamethason (QuiReDex) [6]. Im Kontext der aktuellen Nutzenbewertung sind insbesondere die folgenden Punkte zu diskutieren: <u>Wirksamkeit</u> Daratumumab über 3 Jahre verzögert den Progress bei Pat. mit SMM bis zur klinischen Manifestation eines Multiplen Myeloms mit einer HR von 0,45, also um etwas das Doppelte.	<u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts vom 01. Mai 2024 der laufenden offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie AQUILA vorgelegt, in der Daratumumab als

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Überlebensvorteil spricht dafür, dass nicht durch induzierte Resistenzen das Ansprechen auf die Folgetherapie verschlechtert wird! <u>Nebenwirkungen</u> Diese Verzögerung hat einen Preis. Insbesondere die Nebenwirkungen Fatigue und Schlafstörungen können einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität haben, auch wenn sich dies in den eingesetzten Instrumenten von Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome nicht abbildet. <u>Nutzen aus Patientensicht</u> Wir halten diesen Punkt für zentral: Nach der Zulassung von Daratumumab kann diese Therapie Pat. mit SMM angeboten werden. Die Aufklärung soll offen und patientenzentriert sein. Die bisherigen Erfahrungen deuten an, dass es bei der Entscheidung der Pat. für oder gegen Daratumumab im Wesentlichen um individuelle Faktoren wie aktueller Gesundheitsstatus, Umgang mit der Angst vor Krankheit, Umgang mit der Angst vor Nebenwirkungen intensiver Therapie u. ä. geht. Darüber hinaus sollte auch beachtet werden, dass ein relevanter Anteil an Patienten mit SMM durchaus erkrankungsspezifische Beschwerden hat und dadurch in der Lebensqualität eingeschränkt ist, auch wenn es sich nicht um die typischen SLiM-CRAB Kriterien handelt. Hierzu zählen u.a. Fatigue, Polyneuropathie, polymyalgiforme Schmerzen oder auch eine Infektanfälligkeit. Diese Beschwerden können durch eine myelomspezifische Therapie wie z.B. durch Daratumumab	Monotherapie gegenüber beobachtendem Abwarten verglichen wird. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Allerdings bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit dieses Ergebnisses der Studie AQUILA auf die Versorgungsrealität. Diesbezüglich zeigt sich in den Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. Dabei zeigt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten in der Region „Westeuropa und USA“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Daratumumab und beobachtendem Abwarten. Des Weiteren ist hinsichtlich der Angaben zu den Folgetherapien davon auszugehen, dass die Folgetherapien in der Studie AQUILA den aktuellen Versorgungsstandard nur unzureichend abbilden. Neben diesen Unsicherheiten basiert das statistisch signifikante Ergebnis im Endpunkt Gesamtüberleben auf einer geringen Anzahl an Ereignissen in beiden

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	deutlich gemildert werden. Es ist ärztliche Aufgabe, den Betroffenen alle Informationen und ausreichend Zeit für eine autonome Entscheidung zu geben. Die Daratumumab Monotherapie führte bei Pat. mit SMM zu einer Verzögerung des Übergangs in ein Multiples Myelom und kann Pat. mit hohem Progressionsrisiko angeboten werden.	Studienarmen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Symptomskala „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; Funktionsskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20) vor. Die Ergebnisse des EORTC QLQ-MY20 werden aufgrund der selektiven Erhebung einzelner Skalen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung der statistisch signifikanten Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“ sowie in den Funktionsskalen „globaler Gesundheitsstatus“ und „emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 jeweils ein moderater Vorteil zugunsten von Daratumumab.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE. Im Ergebnis wird für Daratumumab, insbesondere aufgrund der moderaten Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Literaturverzeichnis

1. 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)
2. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
3. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
4. 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)
5. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2020;38:1126-1137, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.01740](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01740)
6. Mateos M-V, Hernández MT, Salvador C, et al.: Lenalidomide-dexamethasone versus observation in high-risk smoldering myeloma after 12 years of median follow-up time: a randomized, open-label study. *Eur J Cancer* 174:243-250, 2022. DOI: [10.1016/j.ejca.2022.07.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.030)
7. Dimopoulos MA, Voorhess PM, Schjesvold F et al.: Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 392:1777-1788, 2025. DOI: [DOI:10.1056/NEJMoa2400712](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400712)
8. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Daratumumab (D-1242)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2026
von 15:00 Uhr bis 16:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson**:

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Huschens

Frau Dr. Demmer

Frau Baumgartner

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Weisel

Herr Prof. Dr. Scheid

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**:

Herr Prof. Dr. Einsele

Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldeter Teilnehmender der **German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)**:

Herr PD Dr. Mai

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Herr Auerbach

Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Buchholz

Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Blaurock

Herr Dr. Kaulfuss

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Frohes neues Jahr noch für alle, das kann man jetzt noch sagen. Wir sind erneut bei Daratumumab, zweite Bewertung als Teil einer Bündelung, jetzt Indikation des schwelenden Multiplen Myeloms.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. November des vergangenen Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten von Johnson & Johnson als pharmazeutischem Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom, der German-speaking Myeloma Multicenter Group als gemeinsame Stellungnahme, eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller und von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, namentlich Amgen, Lilly Deutschland und Pfizer Pharma.

Ich muss zunächst, wie das der guten Ordnung entspricht, die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Huschens, Frau Dr. Demmer und Frau Baumgartner, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann – er fehlt immer noch –, Frau Professor Dr. Weisel und Herr Professor Dr. Scheid, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Einsele – er fehlt auch – und Herr Professor Dr. Knop – ihn sehe ich auch nicht –, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr PD Dr. Mai, für Lilly Deutschland Herr Auerbach und Herr Dr. Menzler, für Amgen Frau Dr. Buchholz und Frau Dr. Floßmann, für Pfizer Pharma Frau Blaurock und Herr Dr. Kaulfuss sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Dr. Sindern. Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank für die Möglichkeit, erneut einzuführen. Wie sie sehen, haben wir gewechselt. Weiterhin dabei sind Frau Dr. Huschens und Frau Baumgartner. Neu dazugekommen ist Frau Dr. Irina Demmer, ebenfalls zuständig für das Dossier.

Das Smouldering Myelom, über das wir jetzt sprechen, ist eine Vorstufe des Multiplen Myeloms. Die Patientinnen und Patienten mit Smouldering Myelom haben einen Tumor entwickelt, der maligne transformierte Plasmazellen produziert. Endorganschäden liegen noch nicht vor, aber Symptome wie Fatigue oder Schmerz können bereits auftreten. Die Patientinnen und Patienten befinden sich in einem Übergangsstadium zum aktiven Multiplen Myelom. Wie groß das Risiko für die Transformation zum Multiplen Myelom ist, hängt von Art und Anzahl der Risikofaktoren ab.

Das neue Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit einem Hochrisiko-Smouldering Myelom, das heißt, diese Patienten haben ein besonders hohes Risiko, ein Multiples Myelom zu entwickeln. In der Studie AQUILA betrug die mediane Zeit bis zur Diagnose des Multiplen Myeloms für die unbehandelten Patienten etwas mehr als drei Jahre. Patienten, die zudem die etwas schärferen Kriterien der Mayo-Klinik aus dem Jahr 2018 erfüllen, haben sogar ein 50-Prozent-Risiko, innerhalb von zwei Jahren ein Multiples Myelom zu entwickeln. Mit der Progression zum aktiven Multiplen Myelom sind manifeste Endorganschäden sowie intensive und belastende Therapieregime verbunden sowie der Eintritt in die palliative Phase. Patientinnen und Patienten mit einem Hochrisiko-Smouldering Myelom leben mit der Unsicherheit und Sorge vor dem Übergang in diese Phase.

Mit der Indikationserweiterung von Daratumumab steht für die Patientinnen und Patienten mit einem Hochrisiko-Smouldering Myelom, die aufgrund bestehender Symptome oder Sorgen vor dem Multiplen Myelom und der damit indizierten deutlich intensiveren Therapie eine Behandlung ihres Smouldering Myeloms wünschen, erstmals eine zugelassene Therapie zur Verfügung. Das Ziel der Therapie ist es, die Patienten möglichst lange in dem noch nicht palliativen Zustand bei guter Lebensqualität zu halten und vor einer Verschlechterung der Symptome zu bewahren.

Die primäre Frage der Studie AQUILA war, ob bei Patienten mit Hochrisiko-Smouldering-Myelom durch die zeitlich auf drei Jahre begrenzte Behandlung mit Daratumumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten sowohl die Zeit bis zum aktiven Multiplen Myelom als auch die Zeit bis zum Tod verzögert werden kann. Diese beiden Aspekte führen direkt zu den beiden aus unserer Sicht heute wichtigsten Punkten:

Das ist erstens die Frage der Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur Diagnose des Multiplen Myeloms und zweitens die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf den aktuellen Versorgungskontext. Hier geht es um die in der Studie verabreichten Folgetherapien.

Zum ersten Punkt: Das IQWiG ist in seinem Bericht nicht auf den Endpunkt Zeit bis zur Diagnose Multiples Myelom eingegangen. Wie zuvor dargestellt, ist mit der Diagnose die Progression in die palliative Therapiesituation mit gegebenenfalls Endorganschäden und intensiven Therapien verbunden. Dieser Übergang markiert aus unserer Sicht ein patientenrelevantes Ereignis, weshalb der Endpunkt Zeit bis zur Diagnose des Multiplen Myeloms für die Patientinnen und Patienten ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

In der Studie AQUILA wurde die mediane Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms nach 65 Monaten Nachbeobachtungszeit, also nach über fünf Jahren, im Daratumumab-Arm noch nicht erreicht, wohingegen der Median im Kontrollarm 39 Monate beträgt. Das Risiko, die Diagnose eines Multiplen Myeloms zu erhalten, wird durch die zeitlich begrenzte Therapie mit Daratumumab bei einer Hazard Ratio von 0,45 mehr als halbiert. Auch für die Subgruppe an Studienteilnehmern, die gemäß Mayo 2018-Risikokriterien ein besonders hohes Risiko haben, ist bei einer Hazard Ratio von 0,31 der Unterschied zugunsten der Daratumumab Monotherapie signifikant.

Konsistent zur Verzögerung der Diagnose zeigen sich in der Studie AQUILA in elf Endpunkten der patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität signifikante Vorteile unter Daratumumab. So kann etwa die Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe, Schmerz und Krankheitssymptomen sowie des allgemeinen Gesundheitszustands durch die Monotherapie mit Daratumumab deutlich hinausgezögert werden. Im Einklang mit einer Verzögerung der Symptomatik zeigen sich auch signifikante Vorteile in der Lebensqualität, das heißt in der Zukunftsperspektive sowie der kognitiven und emotionalen Funktion im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Die Vorteile sind beachtlich: Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Dyspnoe wird um rund zweieinhalb Jahre verlängert, für die erstmalige Verschlechterung von Schmerz liegt der Unterschied zwischen den Studienarmen bei rund 10 Monaten, und für die erstmalige Verschlechterung der Krankheitssymptome beträgt der Unterschied circa 18 Monate. Daher ist die spürbare Symptomatik nicht als geringfügig einzustufen.

Zum zweiten Punkt: In der Studie AQUILA erfolgte die Wahl der Folgetherapie ohne Einschränkung und nach Ermessen durch die behandelnden Ärzte. So konnten die Patienten bei Diagnosestellung des aktiven Multiplen Myeloms gemäß dem zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen Versorgungsstandard für die Erstbehandlung des Multiplen Myeloms therapiert werden. Um die beiden primären Fragestellungen der Studie zu untersuchen, ist eine lange Studienlaufzeit erforderlich. Wir waren bereits vor fast 10 Jahren in der zVT-Beratung beim G-

BA. In der Zeit hat sich der Versorgungsstandard gewandelt. Aktuelle Leitlinien ergänzen bzw. ersetzen den bei Beginn der Studie AQUILA bestehenden Therapiestandard für die initiale Behandlung aus Bortezomib-basierten Dreifachkombinationen um Anti-CD38-Antikörper-basierte Vierfachkombinationen. In der aktuellen zVT-Festlegung durch den G-BA werden die kürzlich erfolgten Leitlinienaktualisierungen bereits aufgegriffen.

Wenn man sich die im Kontrollarm der Studie AQUILA eingesetzten Therapien anschaut, findet man einen hohen Anteil an Therapien aus diesen zVT-Optionen. Wie wir in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt haben, gilt das für über 60 Prozent der Studienteilnehmer, die keine ASZT erhalten haben, und für etwa 80 Prozent der Studienteilnehmer, die eine ASZT erhalten haben, wenn man auch hochwirksame Kombinationen wie etwa VRd als Induktion vor ASZT dazurechnet.

Zudem entspricht der Anteil an Stammzelltransplantationen in der Erstlinienbehandlung des Multiplen Myeloms in der Studie AQUILA dem im deutschen Versorgungsalltag. Es gibt auch keinen Unterschied hinsichtlich der Folgetherapien zwischen den Studienarmen, aus dem eine Verzerrung entstehen könnte. Die Ergebnisse aus der Studie AQUILA können somit auch für das Gesamtüberleben und die patientenberichteten Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen werden, und der signifikante Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 0,52 ist daher aus unserer Sicht nicht gänzlich infrage zu stellen.

In der Kategorie Sicherheit führt die Gabe von Daratumumab gegenüber beobachtendem Abwarten zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden in den Gesamtraten von schweren oder schwerwiegenden UE. Auf der Ebene von SOC und PT zeigt sich nur für Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein signifikanter Unterschied bei den schweren und schwerwiegenden UE, was im klinischen Alltag eine bekannte Nebenwirkung von Daratumumab ist.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit einem Hochrisiko-Smouldering Myelom neben einem Überlebensvorteil ein deutlicher Vorteil von Daratumumab in der Verzögerung der patientenberichteten Symptomatik und der Verzögerung der Verschlechterung der Lebensqualität, die mit einer deutlichen Verlängerung der Zeit bis zur Diagnose des Multiplen Myeloms einhergehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Ich will Ihre beiden Punkte sofort aufgreifen. Sie haben zur Symptomatik und zur Zeit bis zur Diagnose ausgeführt. Mich interessiert bezogen auf die Kliniker, wie sich bei den Patientinnen und Patienten mit schwelendem Multiplem Myelom erkrankungsspezifische Beschwerden manifestieren. Können Sie in etwa quantifizieren, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, bei denen wir hier erkrankungsspezifische Beschwerden sehen und mit welchen Symptomen die üblicherweise als relevante Symptome assoziiert sind? Das ist der erste Teil.

Der zweite Teil ist die Problematik des Gesamtüberlebens. Wir wissen, dass das IQWiG die Daten als nicht interpretierbar angesehen hat, weil nur 33 Prozent der Patientinnen und Patienten, die am Multiplen Myelom erkrankten, im Vergleichsarm eine Erstlinientherapie mit einem CD38-Antikörper erhalten haben. Ich möchte Sie vor diesem Hintergrund fragen, wie Sie die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben einschätzen. Herr Sindern hat es sehr schön formuliert. Er sagt, sie sind nicht gänzlich infrage zu stellen, weil es doch einen gewissen Wandel im Verlauf gegeben hat. Das wären die beiden Fragenkomplexe, die wir zunächst diskutieren müssten. Frau Professor Weisel, Sie haben sich als erste gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Die Abschätzung, wie viele Smouldering-Patientinnen und -Patienten Symptome haben, ist schwierig, weil das die mit dem höheren Leidensdruck sind und die wirklich kommen oder ein Zentrum aufsuchen. Ich würde sagen, dass wir dann oft zum ersten Mal die Symptome so ein wenig im gezielten Anamnesegepräch herauskitzeln. Bei denen, die wir sehen, würde ich sagen, auf jeden Fall ein gutes Drittel hat Symptome,

vielleicht sogar etwas mehr. Das ist meistens Fatigue. Bei manchen geht das auch bis hin zur längeren Arbeitsunfähigkeit oder immer wieder Krankheitstagen bei der Arbeit. Dann gibt es die Polyneuropathie, die auch einige Patientinnen und Patienten einschränkend begleitet. Es gibt eine diffuse Schmerzsymptomatik, die mehr einer rheumatologischen Systemerkrankung gleicht, zum Beispiel Polymyalgie-forme Schmerzen der Gelenke, der Muskulatur. Das ist das Häufigste, was man sieht.

Oft haben die Patientinnen und Patienten eine unglaubliche Odyssee hinter sich, weil die Symptome nicht richtig zugeordnet werden können, und trauen sich manchmal nicht mehr, die noch vorzubringen. Die muss man aktiv fragen. Manche merken es auch an der sportlichen Leistung. Das ist sehr unterschiedlich. Aber es ist nicht so, dass die Patientinnen und Patienten immer asymptomatisch sind.

Ich habe selbst Patienten in der Studie begleitet, noch in Tübingen damals. Das kann man durch eine Intervention und eine Unterdrückung des Myelomklons schon nachhaltig positiv beeinflussen. Diese Beschwerden sind auch direkt von dem zugrunde liegenden Klon abhängig.

Die andere Frage ist wesentlich härter. Sagen wir einmal grundsätzlich: Es ist für mich ein ganz wichtiger Punkt in der AQUILA-Studie, dass die Daratumumab-Therapie auf maximal drei Jahre begrenzt war. Wir wissen, dass sich die CD-38-Expression binnen vier bis acht Wochen in der Regel erholt. Wir wissen auch, dass es keine Mutation gibt, die wir kennen, dass die Antikörper nicht mehr wirksam sind. Wir kennen auch CD-38-Verluste nur in Einzelfällen, in ganz stark vorthera-pierten Letztlinien-Patienten, sodass man nach menschlichem Ermessen davon ausgehen muss, dass ein Patient, der nicht unmittelbar in eine aggressive Myelom-Erkrankung rutscht, sondern seine Smouldering-Behandlung bekommen hat, dann noch ein wenig Zeit hat und dann irgendwann sein Myelom entwickelt, dass der nach menschlichem Ermessen auf eine Anti-CD-38-Therapie ansprechen müsste und dann kein Nachteil dadurch oder hinsichtlich des Gesamtüberlebens entsteht.

Das Ganze ist ein Anspruch an jeden, der Erstlinienstudien macht. Wenn man diese Patientinnen und Patienten konsequent von Erstlinienstudien ausschließt, werden wir diese Frage nie beantworten. Wir müssen einen Kulturwandel in die Ein- und Ausschlusskriterien bringen. Das ist eine Aufgabe für uns alle, die wir lösen müssen. Aber ich würde sagen, ich glaube nicht, dass es einen größeren Impact macht. Das würde ich jetzt aufgrund der wissenschaftlichen Basis nicht sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte die Frage der Symptomatik in zwei Teile teilen. Wie dargelegt, ist ein Patient mit hochgradigen Laborveränderungen – – Von denen reden wir hier. Es sind keine Smouldering-Myeloma-Patienten insgesamt, sondern diejenigen mit ausgeprägten Laborveränderungen, deshalb Hochrisiko-Smouldering-Myeloma. Unter denen haben wir Patienten, die symptomatisch sind.

Das Zweite ist, dass das Risiko bei Beobachtung deutlich zunimmt, dass der Patient im Verlauf der Beobachtung, auch bei engmaschigen Intervallen, deutliche Symptome entwickelt bis hin zu einem Knochenbruch oder einer Nierenschädigung. Wir verhindern durch die Therapie die Akutsymptomatik, aber verschieben zumindest deutlich über viele Jahre hinweg das Risiko, durch die Krankheitsprogression noch weitere oder schlimmere Symptome zu bekommen. Das ist ein zweischichtiges Thema, bei dem ich denke, dass die frühe Therapie hier sinnvoll erscheint.

Zum Thema Überleben: Natürlich glaube ich, dass unsere modernen Therapien, die wir verfügbar haben, das Überleben günstig beeinflussen. Ich sehe aber, wie dargestellt, keinen Grund, anzunehmen, dass der Unterschied zwischen beiden Armen der Studie unterschiedlich

ausfällt. Ich denke, dass sich die Überlebenskurven verbessern, die Unterschiede auf längere Sicht mit wirksameren Therapien im Verlauf zu beobachten sind, aber dass der grundsätzliche Effekt bestehen bleibt. Dem würde ich mich anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Scheid. – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Bevor ich zu den Folgetherapien frage, möchte ich gerne noch einmal zu dem Thema nachfragen. Sie haben zu den möglichen Symptomen ausgeführt. Wie bewerten Sie den klinischen Stellenwert dieser frühen Behandlung vor Manifestation des Multiplen Myeloms? Welche möglichen Vorteile und Risiken sehen Sie aus klinischer Sicht? Frau Weisel hat schon begonnen, dazu auszuführen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, Sie sind direkt angesprochen. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ich sehe es als ganz wichtig an, dass man für Patientinnen und Patienten eine Therapiemöglichkeit hat. Wir sprechen nicht über eine Notfallbehandlung. Das ist im besten Sinne, Frau Holtkamp wird sich dem hoffentlich anschließen, shared decision making, gemeinsam mit dem individuellen Patienten, mit der Patientin zu entscheiden. Wir empfehlen oder kommen zum Konsens, ob wir eine Behandlung wollen, ja oder nein.

Die Patientinnen und Patienten sind in ganz unterschiedlichen Situationen. Ich sehe sehr viele in der Zweitmeinungssprechstunde. Das zeigt aber auch den Bedarf der Patientinnen und Patienten, beraten zu werden. Es gibt junge Patientinnen und Patienten, die sagen, ich will nicht darauf warten, bis mir die Knochen brechen. Ich will auch nicht wissen, dass ich eine bösartige Erkrankung habe. Ich will etwas tun. Ich muss etwas tun. Es gibt Patienten, die wirklich darum ringen, eine Behandlung zu haben. Es gibt andere, die sagen, gut, wenn ich es nicht gewusst hätte oder wenn es mir niemand gesagt hätte, wüsste ich es auch nicht, also möchte ich nicht. Das muss man genauso sehen. Und dann gibt es die Patientinnen und Patienten, die Beschwerden haben.

Manchmal gibt es aber eine Situation, dass es zum Beispiel eine andere Komorbidität gibt, die durch die Myeloma-Erkrankung gestört wird. Zum Beispiel haben Patienten durch das Smouldering Myelom eine leichte Gerinnungsstörung, müssen operiert werden. Auch da kann man das positiv beeinflussen. Es gibt sehr viele unterschiedliche Szenarien.

Ich kann Ihnen sagen, dass diese Gespräche immer sehr intensiv sind. Das ist eines der längsten Gespräche, die man mit den Betroffenen führt, in denen man sehr intensiv abwägt. Die Therapie ist sehr gut verträglich. Wenn man Patientinnen und Patienten gut über mögliche Infektionen aufklärt oder die Notwendigkeit der Impfung wahrnimmt – Grippe, Pneumokokken, Covid –, dann ist das mit ganz wenig Belastung verbunden.

Ich möchte ein Beispiel nennen, ohne zu lang auszuführen: Ich hatte in der Studie einen Patienten, der war Amateur-Leistungssportler und hat Langdistanz-Triathlon gemacht. Jetzt wird es vielleicht in Gedanken für jeden wärmer, wenn er sich das vorstellt. Dessen Lebensziel war immer, an dieser Amateur-Weltmeisterschaft Iron Man teilzunehmen. Der hat gesagt, ich will jetzt nicht in eine Behandlung rutschen, in eine Myelom-Behandlung und Hochdosistherapie und so. Der hat sich damals randomisieren lassen, hat die Daratumumab-Therapie bekommen. Das ist jetzt viele Jahre her, er ist zum Glück noch nicht behandlungsbedürftig geworden und hat im vergangenen Jahr 2025 im September tatsächlich seinen Lebenstraum erfüllt und an dieser Amateur-Weltmeisterschaft in Nizza teilgenommen und ist auch ins Ziel gekommen – was viele von uns wahrscheinlich genauso wie ich als unvorstellbare Leistung empfinden.

Hier gibt es auch Lebensperspektiven, die man berücksichtigen muss. Früher haben wir dann Kostenübernahmeanträge gestellt und um einzelne Therapien gerungen. Das halte ich für ganz wichtig. Aber wir sind in einer ganz anderen Situation, als wir vorhin besprochen haben, über eine akut behandlungsbedürftige bösartige Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Frau Weisel. Herr Professor Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte auch unterstreichen, dass es um die Möglichkeit zur Behandlung geht. Ich glaube, das ist der entscheidende Punkt. Ich würde aus den Daten keinen Zwang zur Behandlung ableiten. Ich würde auch nicht jeden Patienten zwingen wollen, drei Jahre Therapie durchzuhalten. Die Möglichkeit ist, auch einmal zu testen: Wie vertrage ich diese Therapie? Habe ich irgendwelche Einbußen? Habe ich negative Effekte? Wir glauben das nicht, aber der Patient kann das selber spüren. Er kann auch dagegen spüren, wie gut seine Symptomkontrolle ist. Was macht das mit meiner Fatigue oder mit meinen diffusen Knochenschmerzen, die da sein können? Dann kann man im Therapieversuch entscheiden, wie die Risiko-Benefit-Verteilung ist. Das ist für mich ein wichtiger Punkt, den ich betonen möchte. In der Studie haben wir ein Protokoll, dem wir folgen, wo wir modellhafte Daten generieren. Aber ich glaube, die Möglichkeit, einem Einzelfall-Patienten das anzubieten, ist für mich eine ganz große Bereicherung der Therapiemöglichkeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scheid. – Frau Pitura, ist Ihre Frage damit beantwortet oder haben Sie noch eine weitere?

Frau Pitura: Diese ist beantwortet, aber ich habe eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte. Frau Pitura mit einer zweiten Frage und danach Herr Kranz vom IQWiG. Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine weitere Frage betrifft die Folgetherapien, die bereits angesprochen wurden. Diese Mängel aufgrund möglicherweise unzureichender Folgetherapien wurden vom IQWiG als gravierend eingestuft, was dazu geführt hat, dass das Gesamtüberleben nicht herangezogen wurde. Der pU hat in seiner Stellungnahme weitere Angaben nachgereicht, welche Folgetherapien gegeben wurden. Daraus geht hervor, dass ein großer Teil die Therapie Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason bekommen hat. Natürlich hat sich der Therapiestandard verändert. Das ist ohne Zweifel so. Man kann nicht fordern, dass die Folgetherapien dem Therapiestandard von heute entsprechen. Deshalb möchte ich zunächst gerne den pU fragen: Können Sie sagen, in welchem Jahr der Großteil der Patienten die erste Folgetherapie erhalten hat? Die Rekrutierung der AQUILA-Studie liegt schon eine ganze Weile zurück. Die begann im Jahr 2017. Wann haben die meisten Patienten eine Folgetherapie bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Frau Demmer, bitte.

Frau Demmer (Johnson & Johnson): Grundsätzlich wurden über den gesamten Studienverlauf Folgetherapien begonnen. Es ist so, dass die zum Zeitpunkt des Datenschnitts bereits über zwei Jahre zurückliegen, die die Daratumumab-Therapie bereits abgeschlossen haben. Das heißt, bei allen Folgetherapien, die zum Datenschnitt erst begonnen wurden, liegt die Daratumumab-Therapie schon über zwei Jahre zurück. Man kann aber nicht sagen, dass es einen bestimmten Zeitraum gibt, in dem vor allem Folgetherapien begonnen wurden, sondern das erstreckt sich über den gesamten Studienzeitraum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Dazu möchte ich gerne bei den Klinikern nachfragen. Ausgehend vom Jahr 2017, da begann die Rekrutierung für die AQUILA-Studie, würden Sie sagen, dass zu dieser Zeit die Kombinationsbehandlung, also eine Bortezomib-basierte Dreifachkombinationsbehandlung, als adäquat zu werten ist? Wir haben in verschiedenen Anhörungen, auch heute schon ausführlich über das Thema gesprochen. Aber letztes Jahr bei der Daratumumab-Anhörung im April haben wir auch über die Relevanz dieser Induktionsbehandlung gesprochen. Da haben Sie mitgeteilt, dass das damals weltweit am häufigsten eingesetzt wurde, auch wenn es heute nicht mehr so ist. Wie würden Sie es in diesem Zeitrahmen bewerten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Frau Weisel und Herrn Scheid. Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ja, das war damals angemessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Scheid.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Angemessen auf jeden Fall in der Zeitperspektive. Der andere Punkt ist, es gab keine Verzerrung zwischen den Armen. Wenn in dem Arm, in dem die Rezidive später auftraten, wirksamere Folgetherapien verfügbar gewesen wären, hätte das die Arme verzerren können. Das sehen wir bei den Effekten nicht. In beiden Armen sind die Therapien, die gewählt worden sind, zeitgemäß und vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr PD Dr. Mai, bitte.

Herr PD Dr. Mai (GMMG): Ich würde das auch sagen. Ich würde sogar sagen, damals gab es unter Umständen in Deutschland außerhalb von Studien zum Teil noch einen niedrigeren Standard, VRd nicht, sondern nur VCd oder VTd. Von daher ist das aus meiner Sicht, wie die beiden Kollegen vorher gesagt haben, damals absoluter Standard gewesen. Die Entscheidung ist so, dass man sagen muss, es ist zwischen den beiden Armen, was Christoph Scheid gerade sagte, gleich verteilt. Damit ist die Vergleichbarkeit aus meiner Sicht gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mai. – Herr Sintern, Sie haben sich auch dazu gemeldet.

Herr Dr. Sintern (Johnson & Johnson): Man kann im Zeitverlauf sehen, dass zu den Zeiten, als die Daratumumab-Regime zugelassen worden sind, die dann in den Folgetherapien auftauchen. Am Anfang sind es die Bortezomib-basierten Dreifachkombinationen. In den Regimen aus der CASSIOPEIA- und ALCYONE-Studie tauchen die dann auch auf, aber dann vor allen Dingen die MAIA-Studie mit D-Rd. Das ist das, was am häufigsten reinkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sintern. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ich hatte gerade Internetprobleme. Deshalb habe ich das Ende der Ausführung von Herrn Mai und Herrn Sintern danach nicht ganz mitbekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mai hat das bestätigt, was die beiden Vorredner gesagt haben. Herr Sintern hat gesagt, man kann im Verlauf der Studie sehen, dass die jeweils aus seiner Sicht adäquaten Therapieregime peu a peu implementiert wurden. So kann man es, glaube ich, kurz zusammenfassen, Herr Sintern. Das war das, was bei Ihnen nicht angekommen ist. Ich habe das jetzt einfach ins „Fußgängerdeutsch“ übersetzt. Aber ich glaube, das ist richtig.

Frau Pitura: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich möchte zunächst gerne etwas zu dem Endpunkt Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms sagen, den wir nicht herangezogen haben. Dieser Endpunkt basiert ausschließlich auf Laborparametern und bildgebenden Verfahren. Ob das Erreichen dieses Endpunkts tatsächlich mit einer Symptomatik einhergeht, ist in dieser Operationalisierung völlig unklar. Zudem wurden die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie direkt erhoben. Diese Endpunkte können wir uns direkt anschauen. Insofern benötigen wir den Endpunkt Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms dafür nicht.

Das andere ist, dass wir uns hier nicht in einer kurativen Situation befinden. Das ist sicherlich ein wichtiger Unterschied zu anderen Indikationen, in denen wir unter Umständen das Endpunktkonstrukt Scheitern des kurativen Therapieansatzes betrachten.

Zu dem Punkt Folgetherapien: Daratumumab und Isatuximab sind mittlerweile ein zentraler Bestandteil der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms. Wir haben das auch in den

vorherigen Anhörungen mehrfach gehört. Ausschlaggebend dafür waren zahlreiche Studien zu Kombinationstherapien mit Daratumumab, sowohl bei Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, als auch bei denen, die für eine ASZT nicht geeignet sind. In vielen Fällen wurde basierend auf diesen Studien vom G-BA hier ein Zusatznutzen festgestellt. Wir haben das hier alles gemeinsam diskutiert.

Ein relevantes Problem dieses großen Studienprogramms ist, dass Erkenntnisse aus diesem Studienprogramm nicht in der weiteren Studienplanung berücksichtigt wurden. Das sehen wir hier erneut bei der Studie AQUILA. Obwohl zu bzw. kurz nach Studienbeginn schon Evidenz vorlag, dass Daratumumab in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms einen Vorteil bietet, hat ein relevanter Anteil der Patienten im Vergleichsarm nach Krankheitsprogression keine Therapie mit einem CD38-Antikörper und somit keine adäquate Folgetherapie erhalten.

Damit bleibt die zentrale Frage, nämlich ob eine Therapie mit Daratumumab bereits beim asymptomatischen schwelenden Multiplen Myelom einer Therapie mit Daratumumab erst nach dem Übergang in ein manifestes Multiples Myeloms hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen ist, unbeantwortet.

Vielleicht kann der pU ausführen, warum er in der Studie AQUILA für den Vergleichsarm nach Krankheitsprogression kein Daratumumab zur Verfügung gestellt hat, obwohl in der Erstlinie bereits ein Vorteil für Daratumumab nachgewiesen wurde. Das ist hier genau der Fall, in dem man ein solches Treatment-Switching hätte durchführen müssen und dadurch den Anteil der Patienten mit einer adäquaten Folgetherapie wahrscheinlich deutlich erhöht hätte. – Danach hätte ich potenziell noch eine Frage an die Kliniker. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Wir haben in der Studie die Folgetherapien nicht festgelegt, sodass es immer möglich war, dass die Patienten das bekommen konnten, was gerade der aktuelle Standard war. Das gilt für beide Arme gleich.

Sie sprechen die Regime an, die ich kurz vorher genannt hatte. Aber wir hatten im Jahr 2017 die Zulassung mit der CASSIOPEIA-Studie für Dara mit Thalidomid bekommen und ein Jahr später die Zulassung für Daratumumab mit Melphalan. Wir hatten in beiden Studien den Überlebensvorteil sehr früh. Die Studie MAIA mit D-Rd hat erst in einem späteren Datenschnitt den Überlebensvorteil gezeigt.

Man kann in den Folgetherapien sehen, dass die beiden Kombinationen mit Thalidomid und Melphalan nicht so häufig eingesetzt werden, wie die mit D-Rd. Ich denke, hier kommt zum Tragen, dass in einer globalen Studie die Akzeptanz von Thalidomid und Melphalan nicht so groß ist. Ich glaube, es wäre problematisch gewesen, wenn man diese beiden Regime verpflichtend als einzige Folgetherapie so frühzeitig festgelegt hätte. Das ist auch eine Zulassungsstudie. Ich glaube, dass die Folgetherapien hier frei sind, ist übliches Vorgehen; denn es ging nicht darum, eine Sequenz zuzulassen. Deshalb glaube ich, dass die Studie keine Mängel hat. Gerade weil die Folgetherapien frei gegeben werden konnten und das in beiden Armen, ist sie auch interpretierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Wir haben nicht davon gesprochen, dass es verpflichtend sein muss. Ich glaube, ein großes Problem ist die Verfügbarkeit von neuen Arzneimitteln in einer solchen multizentrischen Studie. Das heißt, selbst wenn die Ärztinnen und Ärzte in einem lokalen Studienzentrum gerne Daratumumab in der Folgetherapie gegeben hätten, stand es ihnen potenziell nicht zur Verfügung. Was unsere Kritik an den Folgetherapien untermauert, ist: Wenn man sich die Subgruppenanalysen anschaut, nämlich getrennt nach USA und Westeuropa versus den Rest der Welt, zeigt sich sogar ein numerischer Nachteil im Endpunkt

Gesamtüberleben für die Patienten, die Daratumumab beim schwelenden Multiplen Myelom erhalten haben.

Das heißt, der gesamte Effekt im Gesamtüberleben, den wir hier sehen, stammt potenziell aus Ländern, in denen von einer geringen Verfügbarkeit von Daratumumab auszugehen ist. Ich glaube, das ist das Problem. Es geht nicht darum, verpflichtend festzulegen, welche Folgetherapien eingesetzt werden. Aber sofern es doch Evidenz gibt, dass ein gerade untersuchter Wirkstoff, der auch noch zu Ihrem Portfolio gehört, in der Folgelinie einen Vorteil bietet, sollte er den Patientinnen und Patienten in Ihrer Studie doch auch zur Verfügung stehen. Das ist das Problem, das wir hier potenziell wieder sehen und das auch den Effekt im OS mutmaßlich erklären kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Demmer dazu.

Frau Demmer (Johnson & Johnson): Ich wollte auf das Thema der Subgruppe eingehen, wonach Sie darstellen, dass es einen Nachteil im Gesamtüberleben gibt. Jetzt muss man an der Stelle klar sagen, in der Nutzenbewertung wurden noch andere Effektmodifikationen angesprochen. Wir haben uns die wirklich en détail angeschaut, und es sind vereinzelte Interaktionen aufgetreten, was aber bei der Auswertung einer derart großen Anzahl an Endpunkten nicht verwunderlich ist, dass es eine Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen gibt. Es gibt aber keinerlei Hinweise darauf, dass in irgendeiner Form Effektmodifikationen vorliegen und dass man hier nicht auf die Gesamtgruppe schauen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Um das noch einmal einzuordnen: Wenn man hier beim Gesamtüberleben auf die Subgruppe Region schaut, dann ist der Interaktionstest bei 0,043. In Westeuropa sind sechs Patienten verstorben. In der Interventionsgruppe und in der Vergleichsgruppe sind vier Patientinnen und Patienten verstorben. Die Effektschätzung liegt bei 1,56, das heißt, oberhalb von der 1. Das war der Punkt, den ich eben angesprochen habe. – Ich habe noch eine Frage an die Kliniker, wenn ich darf, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich glaube, die Diskussion in der Fachwelt, was die Behandlung des Multiplen Myeloms angeht, ist durchaus umstritten, und die Diskussion ist auch nicht ganz neu, weil es eine ähnliche Diskussion schon zu dem Wirkstoff Lenalidomid vor mehr als zehn Jahren, glaube ich, gegeben hat. Daher meine Frage: Ist Daratumumab der erste Wirkstoff, den Sie in Erwägung ziehen würden, um Patienten mit einem schwelenden Multiplen Myelom zu behandeln? Oder haben Sie das potenziell auch schon mit dem Lenalidomid in Einzelfällen getan? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weisel und Herr Mai. Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ich persönlich kann sagen, ich habe einige Smouldering-Patienten, das sind numerisch nicht viele, aber einige mit Lenalidomid behandelt, vor allem nach der US-amerikanischen Studie, der SWAT-Studie. Das ging dann mit Kostenübernahmeanträgen. Da musste man das Glück haben, dass man die bewilligt bekommen hat, manchmal mit Widerspruch. Das waren Patientinnen und Patienten, die schlichtweg Symptome der Smouldering-Erkrankung hatten. Wir haben aus meiner Sicht den therapeutischen Need zur Behandlung des Smouldering-Myeloms immer gehabt, als wir es besser verstanden hatten.

Das Problem bei den Smouldering-Patienten ist, die beobachtet man relativ engmaschig, auch diese Hochrisikopatientinnen und -patienten. Wenn die eine Osteolyse bekommen, dann greift man natürlich ein. Wenn die ein, zwei Osteolysen bekommen, dann wartet man als Arzt nicht, bis es weh tut. Das will man dann auch nicht. Also dann hat man den vor sich sitzen und man sieht radiographisch, jetzt hat er ein aktives Myelom. Das, sagen wir, ist auch das Einzige,

was Sie als Arzt den Patienten dann mitgeben können und sagen, jetzt hat die engmaschige Beobachtung ihnen zumindest erspart, dass irgendetwas kracht. In dem Moment schreiten Sie ein. Das bekommen Sie, glaube ich, auch aus keinem Myelom-Therapeuten heraus, dass man gerade bei den Smouldering-Patienten sehr zeitig eingreift. Das ist dieses Gesamtkrankheitsbild, das einen leitet. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Dr. Mai, bitte.

Herr PD Dr. Mai (GMMG): Von unserer Seite aus ist es so, dass wir das Lenalidomid oder auch frühere Substanzen hier im Zentrum fast nicht zur Behandlung des Smouldering Multiplen Myeloms eingesetzt haben. Der Hauptgrund war für uns immer die Abwägung aus Risiko und Nutzen. Auch wenn diese Studien für Lenalidomid, die Phase-III-Studien aus den USA und auch die Studien aus Spanien bezüglich des Hochrisikomyeloms, des ereignisfreien Überlebens und zum Teil des Gesamtüberlebens positiv waren, ist es so, dass das Lenalidomid immer noch eine Substanz ist, die mit erheblichen Nebenwirkungen sowohl bei den Patienten als auch medizinisch zu Buche schlägt. Das ist zum einen das erhöhte Thromboserisiko, das Risiko für Zweitmalignome, auch für Infekte, Zytopenien und für die Patienten vor allen Dingen die GI-Nebenwirkungen und die Fatigue, die unter dem Lenalidomid sehr ausgeprägt sein kann, als auch die Muskelkrämpfe zum Beispiel.

Das hat sich mit dem Daratumumab aus meiner Sicht geändert, weil es eine Substanz ist – Sie haben ein leicht vermehrtes Infektrisiko, aber auch das, denke ich, Herr Kranz, wenn Sie in das Dossier oder in die Studiendaten schauen, hat mich eher überrascht, dass man insgesamt nicht so stark erhöhte SAE-Raten zum Beispiel im Vergleich zum Beobachtungsarm sieht.

Man sieht natürlich vermehrt Neutropenien, das ist die Signatur des Medikaments, und man sieht auch numerisch mehr Infektionen, das ist korrekt, aber wenn Sie zum Beispiel in die alten Patienten schauen in dem Dossier, also ≥ 75 Jahre, dann liegen die SAE-Raten oder die Infektionsraten zwischen Beobachtung und Daratumumab-Mono nicht so weit auseinander.

Das hat mich überrascht, und das ist für mich ein Argument, dass es eine Substanz ist, die man, was Herr Scheid gesagt hat, vorher einsetzen kann. Es ist, glaube ich, interessant, diese Option zu haben und im Dialog zwischen Arzt und Patient auf diese unterschiedlichen Bedürfnisse der Patienten und die unterschiedlichen Lebenssituationen und Möglichkeiten oder auch medizinischen Situationen besser eingehen zu können.

Ein wesentliches Element, das außerhalb Ihrer Frage liegt, was ich aber noch kurz sagen möchte, ist: Das Entscheidende ist zudem, dass wir eine sehr gute Diagnostik haben. Da sehe ich in Deutschland immer noch den Zugang zum Ganzkörper-MRT, was ein wesentlicher Bestandteil der Diagnosekriterien beim Multiplen Myelom ist. Der ist noch nicht breitflächig vorhanden. Wenn wir da noch besser werden, können wir aus meiner Sicht noch besser die Spreu vom Weizen trennen und vor allen Dingen noch besser Patienten beobachten, die keine Therapie brauchen oder möchten, weil wir mit dem Ganzkörper-MRT Osteolysen bzw. vokale Läsionen im CT erkennen können, bevor sie Osteolysen machen, also bevor sie den Endorganschaden machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mai. – Herr Professor Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Noch zwei Kommentare von meiner Seite: Ich glaube auf die Kritik, dass viele Patienten wegen Laborwerten ein Progressionsereignis hatten, kann man antworten, die Studie so zu gestalten, dass man auf die CRAB-Kriterien wartet, hätte massive Kritik hervorgerufen, weil die Studie dann gegen den medizinischen Standard gelaufen wäre. Es ist nicht mehr machbar zu warten, bis der Patient Knochenbrüche oder Nierenversagen hat. Das verbietet sich. Also müssen wir mit dem arbeiten, was wir haben und das ... (akustisch unverständlich) einer systemischen Therapie bei aller guten Verträglichkeit trotzdem eingreifen. Das hat Frau Weisel eben dargelegt. Es ist für viele Patienten ein Einschnitt in ihre Lebensplanung, wenn sie plötzlich eine Hochdosistherapie in ihre Lebensplanung aufnehmen

müssen. Es kann aus Patientensicht sehr angenehm sein, dieses Thema noch einige Jahre zu verschieben. Das ist die Möglichkeit, die sich jetzt eröffnet.

Das Zweite ist: Wir haben über die Jahre mit einer Dara-Monotherapie viele Erfahrungen gesammelt. Ich denke an Patienten, die einmal mit Dara-Rd gestartet sind und nach vier, fünf Jahren irgendwann das Dexamethason und das Revlimid abgesetzt haben und dann mit Dara-Mono weiterbehandelt werden konnten. Das ist eine Therapie, die man wirklich sehr gut anbieten kann, die auf lange Zeit mit geringsten Nebenwirkungen machbar ist. Das ist für mich der erste ernsthafte Einstieg in die Möglichkeit einer Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Smouldering Myelom, wobei ich betonen möchte, das werden ausgewählte Patienten sein. Das ist keine Routinetherapie, die man einfach so bespricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mai, war das eine neue Wortmeldung?

Herr PD Dr. Mai (GMMG): Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Herr Kranz, haben Sie eine weitere Nachfrage oder Anmerkung?

Herr Dr. Kranz: Nein, vielen Dank, nur kurz zu Herrn Scheids Punkt: Mein Plädoyer ging nicht in die Richtung, dass man in der Studie warten sollte, bis alle Patienten solche Knochenschmerzen haben, dass es nicht mehr geht, sondern mein Punkt war, dass wir die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sehr ausführlich beobachtet haben und darüber genau diese Symptome der Myelom-Erkrankung gut abbilden können und deshalb der Endpunkt Zeit bis zur Diagnose für uns hier nicht die Relevanz hat, weil für uns das Spürbare für die Patienten das ist, was wir uns anschauen. Das können wir sehr gut über die hier gemessenen patientenberichteten Endpunkte abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, PatV, Frau Witt, GKV-SV, und Frau Pitura. Jetzt müssen wir aber wirklich Gas geben, weil wir schon lange, sage ich einmal, über eher weniger im Fokus stehende Dinge diskutiert haben. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage dazu. In der Diskussion ist sehr deutlich geworden, dass der Stellenwert, sagen wir einmal, diskutiert wird. Es war auch sehr deutlich geworden, es gibt anscheinend einige Patienten, die davon profitieren. Wie groß ist nach Schätzung der Kliniker der Anteil der Patienten, bei denen man das wirklich braucht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Mai, bitte.

Herr PD Dr. Mai (GMMG): Ich gehe einmal voran: Es gibt aus der iStopMM-Studie Schätzungen, wie hoch die Prävalenz von Smouldering Myelom in der isländischen Bevölkerung ist. Das ist mit fast 0,5 Prozent eine erschreckend hohe Zahl gewesen. Trotzdem muss man sagen, vermutlich ist der sehr große Teil dieser Patienten komplett asymptomatisch, und wir müssen ihn auch nicht behandeln. Ich glaube aber, das ist eine ganz schwierig abzuschätzende Frage, bei der mir nicht bekannt wäre, wo wirklich handfeste Daten vorliegen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mai. – Ich sehe Kopfschütteln bei Frau Weisel. Das deute ich als Bestätigung dessen, was Herr Mai gesagt hat.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ganz schwierig. Das sind letztlich wenige.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, weitere Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Nein, Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Witt, GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Witt: Ich habe auch in diese Richtung eine Frage. Es gibt unterschiedliche Risikokriterien in der AQUILA-Studie, die Kriterien und die Kriterien, die nach Mayo angewendet werden. Einmal, was ist im deutschen Versorgungskontext für Sie relevanter?

Und auch die Frage: Welche Patienten profitieren am meisten oder tatsächlich, soweit man das sagen kann? Sind es die, die nach Mayo-Kriterien ein Hochrisiko haben, die den höchsten Leidensdruck haben? Oder sollte man die eher in der Firstline des Multiplen Myeloms gleich mit der Vierer-Kombi behandeln? Das ist sicherlich keine einfache Frage, aber das wäre für uns wichtig. Danach habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Um es kurz zu machen: Für uns ist die neue IMWG-2/20/20-Regel am wichtigsten, die sich an der Tumorlast und am Knochenmarkinfiltrationsgrad orientiert. Das ist das, was wir im klinischen Alltag einsetzen. Es gab auf dem ASH-Kongress vor einem Monat eine Post-hoc-Analyse aus der Studie. Da waren etwa 80 Patientinnen und Patienten in jedem Arm, in der dann ungünstigsten Gruppe nach der 2/20/20-Regel. Die haben auch in dieser Analyse von Daratumumab am meisten profitiert. Ich denke, im klinischen Alltag wird sich das sehr auf die Patientinnen und Patienten mit diesen Kriterien zwei oder drei nach der 2/20/20-Regel konzentrieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Herrn Scheid nicken sehen. Das ist doch richtig gewertet? Herr Mai nickt auch. Also haben wir da drei. Herr Sindern, Sie haben sich dazu noch gemeldet?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ja. Auch die AQUILA-Kriterien basieren auf den ursprünglichen Kriterien der Mayo-Klinik und verbinden dieselben Parameter, Knochenmark im Protein und bei Leichtkettenquotient. Wir haben das in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt, Frau Witt, wenn Sie da hineinschauen, dass die – –

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern ist jetzt eingefroren. Ich würde Frau Witt bitten, die zweite Frage an den pU zu stellen, in der Hoffnung, dass nicht alle vom pU eingefroren sind.

Frau Dr. Witt: Die Frage ist: Zum Zeitpunkt der Zulassung waren die OS-Daten noch nicht reif. Das CHMP hat empfohlen, die reifen OS-Daten zu übermitteln. Dazu die Frage: Wann rechnen Sie mit den finalen OS-Daten, und haben Sie für das OS auch Subgruppenanalysen nach den Mayo-Risikokriterien vorliegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Ich begrüße Herrn Sindern wieder. Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Es tut mir leid, wenn hier eine kurze Unterbrechung war. Ich möchte gerne die Antwort, die ich vorhin gegeben habe, zu Ende bringen. Die Mayo-2018-Kriterien sind in der AQUILA-Zulassung weitgehend umfasst. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass man gut quantifizieren kann, dass nur ein sehr kleiner Teil, der nach Mayo 2018 außerhalb der AQUILA-Kriterien vorliegt, vorhanden ist. Die sind da weitgehend drin.

Zu der Frage, wenn ich es richtig mitbekommen habe, nach dem finalen Datenschnitt: Dazu möchte ich, Ihr Verständnis vorausgesetzt, an Frau Demmer übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Demmer.

Frau Demmer (Johnson & Johnson): Der finale Datenschnitt ist für den 30.06.26 geplant. So ist es auch auf ClinicalTrials.gov nachzulesen.

Bezüglich der Frage der Subgruppenauswertung: So ist bereits zum ersten Datenschnitt auch die Auswertung der Subgruppe nach den Mayo-2018-Kriterien bzw. IMWG 2/20/20 erfolgt. Genauso wird es auch für den finalen Datenschnitt stattfinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Witt, Frage beantwortet?

Frau Dr. Witt: Ja, Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage zu den Angaben, die mit der Stellungnahme zum EORTC QLQ – MY20 auf Seite 17 nachgereicht wurden. Es war so, dass die Funktionsskalen aus vier Skalen bestanden, und es wurden nur die Skalen Krankheitssymptome und Zukunftsperspektive in der AQUILA-Studie erhoben. Sie haben sich in der Stellungnahme zu dieser selektiven Erhebung der Symptomskala Krankheitssymptome und zu der Funktionsskala Zukunftsperspektive geäußert. Da berufen Sie sich auf EORTC-Vorgaben und verweisen auf den zurückliegenden Beschluss zu Daratumumab. Können Sie das noch einmal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Huschens, bitte.

Frau Dr. Huschens (Johnson & Johnson): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, sind das zwei vermischte Fragen. Das geht einmal in die Richtung, wie haben wir die Auswahl Krankheitssymptome und Zukunftsperspektive vorgenommen, und einmal in die Richtung, weil Sie die vergangenen Daratumumab-Verfahren angesprochen haben, im Hinblick auf die EORTC-Richtlinie.

Ich beginne dem Letzten: Die EORTC hat im letzten Jahr praktisch, wie soll man sagen, entschieden, dass nicht mehr Fragebögen als Ganzes eingesetzt werden müssen, sondern dass in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 auch Einzelitems dargestellt werden können. Es sind alle 70 EORTC-Instrumente in einer Item-Datenbank hinterlegt. Da sind, ich weiß nicht mehr genau, knapp irgendwie über 1.000 Fragen entsprechend hinterlegt. Man kann seit dem letzten Jahr 2025 in Kombination mit dem C30 entsprechend Einzelitems ohne ein zusätzliches vollständiges krankheitsspezifisches EORTC-Instrument heranziehen. Das ist das, worauf Ihre letzte Frage abzielte.

Die erste Frage in Bezug auf den MY20: Den haben wir entsprechend nicht als Ganzes dargestellt, sondern nur die beiden Skalen zu Krankheitssymptomen und Zukunftsperspektive. Das begründete sich infolge einer Studie, die wir mit Smouldering-Patienten durchgeführt haben, wo wir abgefragt haben, was die häufigsten Symptome sind und auch was die am häufigsten genannten Auswirkungen des Smouldering Myeloms auf diese Patientengruppe sind.

Die entsprechenden Antworten haben wir uns angeschaut und auf den EORTC QLQ-C30 und die Fragen aus den Krankheitssymptomen und die Fragen aus der Zukunftsperspektive übereinandergelegt und haben da die größte Übereinstimmung gefunden und dann entsprechend den Patienten bzw. den interviewten Patienten die 30 Fragen des QLQ-C30 und die neun Fragen aus dem MY20 vorgelegt und geschaut und gefragt, ob das ihre Symptome und entsprechende Auswirkungen am besten beschreibt.

Das wurde bestätigt, sodass wir dann praktisch diese beiden Verfahren aus dem MY20 genommen haben, und durch die Genehmigung der EORTC nicht mehr ein komplettes Instrument vorlegen zu müssen, sondern entsprechend auch Einzel-Items, einzelne Fragen in Kombination mit dem C30 vorlegen zu können, haben wir das dann so in der Studie AQUILA gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Huschens. – Frau Pitura, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine weiteren Fragen mehr und gebe Ihnen, Herr Sindern, die Gelegenheit zum Schlusswort. Wir sind eine gute halbe Stunde im Verzug – das sage ich nur an die Mitglieder des Unterausschusses. Bitte schön, Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank. Wir haben über Patienten gesprochen, die ein besonders hohes Risiko haben, ein aktives Multiples Myelom zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit besteht innerhalb von zwei bis drei Jahren mit 50 Prozent, ein solches Multiples Myelom zu entwickeln. Die Therapieentscheidung ist mit den Patienten abzusprechen und hängt von individuellen Risikofaktoren und den Lebensumständen ab. Das haben wir gehört.

Aufgrund der Studie AQUILA können wir sagen, dass die Patienten, die sich für eine Therapie entscheiden, einen Zusatznutzen haben. Der zeigt sich in der Reduktion des Risikos der Diagnose. Das Risiko wird um 55 Prozent gesenkt. In der Population der Patienten, die nach Mayo-Risikokriterien das hohe Risiko haben, beträgt die Risikoreduktion sogar 69 Prozent.

Im Einklang damit und parallel mit der Verschiebung der Diagnose kann durch die Monotherapie mit Daratumumab die Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe, Schmerz, Krankheitssymptomen sowie des allgemeinen Gesundheitszustands deutlich hinausgezögert werden. Im Einklang mit einer Verzögerung der Symptomatik steht ein signifikanter Vorteil in der Lebensqualität. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Dyspnoe wird um rund zweieinhalb Jahre, die von Schmerz um zehn Monate und die der Krankheitssymptome um circa 18 Monate verzögert.

Ein weiteres wichtiges Thema waren die Folgetherapien. Das heißt, das sind die Erstlinientherapien nach der Transformation zum aktiven Multiplen Myelom. Die Therapiewahl erfolgte ohne Einschränkung durch die behandelnden Ärzte. Die Patienten wurden in der Studie gemäß dem zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen Versorgungsstandard therapiert.

Wir sehen in der Studie einen hohen Anteil an Therapien, die auch heute Leitlinien- und zVT-konform sind. Es gibt keinen Unterschied in den Folgetherapien zwischen den Studienarmen, der zu einer Verzerrung führt. Die Ergebnisse aus der Studie AQUILA können somit für das Gesamtbild und die patientenberichteten Endpunkte für die Nutzbewertung herangezogen werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Expertinnen und Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das diskutieren. Damit schieße ich diese sechste Anhörung für heute und wünsche denen, die uns verlassen, einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-177-z Daratumumab

Stand: August 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Daratumumab

[Smoldering-Myelom; hohes Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<u>nicht-transplantable Personen:</u> Nicht angezeigt <u>transplantable Personen:</u> • Autologe Stammzelltransplantation • Allogene Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason: Beschluss vom 7. August 2025 • Daratumumab - in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason: Beschluss vom 15. Mai 2025 - in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison: Beschluss vom 16.05.2024 - in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: Beschluss vom 18. März 2022 - in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason: Beschluss vom 20. August 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Daratumumab

[Smoldering-Myelom; hohes Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use):
Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms (Beschluss vom 20. Mai 2021)

für transplantable Personen:

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 27. Februar 2025)

Anlage II: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind
(Beschluss vom 19.12.2024)

- Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom
- Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab L01XC24 Darzalex	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> „Darzalex als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben“
Chemotherapien	
Bendamustin L01AA09 Bendamustin Kabi	Primärtherapie bei multiplen Myelom (Durie-Salmon-Stadium II mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten im Alter über 65 Jahren, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt und die zum Zeitpunkt der Diagnose eine klinische Neuropathie aufweisen, die die Anwendung von Thalidomid oder Bortezomib-haltigen Regimen ausschließt.
Carmustin L01AD01 Carmustin-ratiopharm (generisch)	Carmustin-ratiopharm ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: [...] Multiples Myelom (in Kombination mit Glukokortikoiden wie z. B. Prednisolon)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] - Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] - Fortgeschrittenes multiples Myelom. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Melphalan L01AA03 Alkeran	Multiples Myelom (Plasmozytom)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(generisch)	
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] multiplem Myelom
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Bortezomib L01XX32 Velcade® (generisch)	VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.
Daratumumab L01XC24 Darzalex®	Darzalex ist indiziert [...] in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. [...] in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom [...] in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Revlimid als Kombinationstherapie mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.
Isatuximab L01FC02 Sarclisa	SARCLISA ist indiziert: [...] in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. [...] in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Thalidomid L04AX02 Thalidomide Celgene	Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT® (generisch)	Onkologie: - Palliativtherapie maligner Tumoren - Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin®H (generisch)	Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptumlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin® (generisch)	Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptumlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT® (generisch)	Onkologie: - Palliativtherapie maligner Tumoren - Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Immunstimulanzien

Interferon alfa-2b ¹ L03A B05 IntronA	Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.
--	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-177-z (Beratung nach § 35a SGB V)

Daratumumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. Juli 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	20

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BM	Bone Marrow (Knochenmark)
BMPC	bone marrow plasma cell
CBC	complete blood count
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
ECRI	Emergency Care Research Institute
FDG	fluorodeoxyglucose
FISH	fluorescence in situ hybridization
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio (Hazard-Ratio/Risiko-Verhältnis)
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz)
NGS	next-generation sequencing
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisiert-kontrollierte Studie)
Rd	Lenalidomide und Dexamethason (Kombinationsbehandlung)
RR	Relatives Risiko
SIFE	serum immunofixation electrophoresis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMM	Smoldering Multiple Myeloma
SPEP	serum protein electrophoresis
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
UIFE	urine immunofixation electrophoresis
UPEP	urine protein electrophoresis
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit smouldering Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiple Myelom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 14.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 780 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Vor Fertigstellung der Synopse wurde die Aktualität eingeschlossener Leitlinien geprüft. Die Überprüfung ergab keine Änderung. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet eingeschlossen werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine systematischen Reviews im Anwendungsgebiet eingeschlossen werden.

3.3 Leitlinien

NCCN, 2025 [4].

Multiple myeloma, vers. 1.2026

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit unklar.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the annual update of the NCCN Guidelines for Multiple Myeloma, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature published since the previous update

LoE und GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥ 1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus ($\geq 50\%$, but $< 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

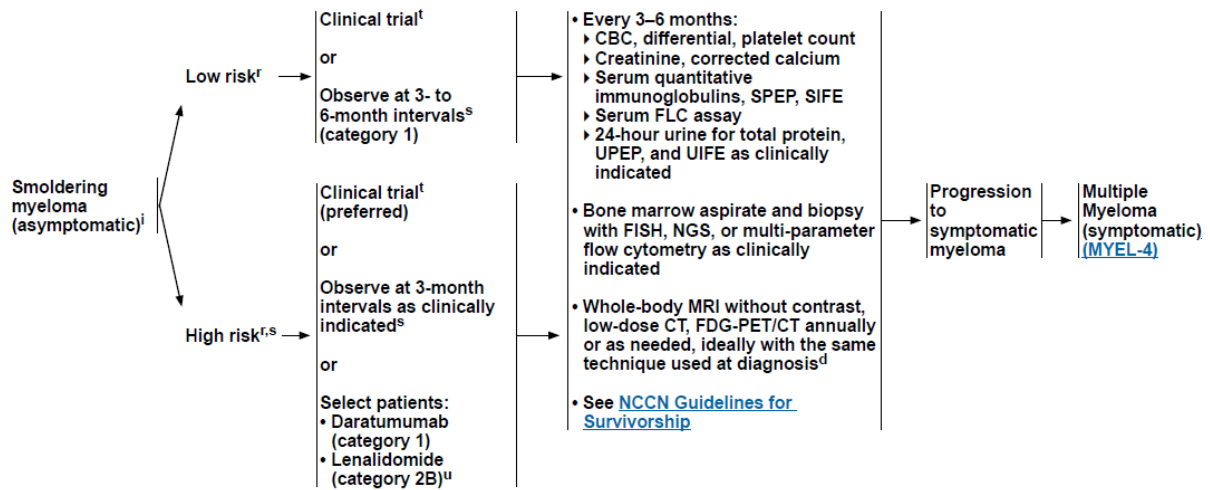
All recommendations are considered appropriate.

Empfehlungen

CLINICAL FINDINGS

PRIMARY TREATMENT

FOLLOW-UP/SURVEILLANCE



^d Principles of imaging (MYEL-C).

ⁱ Definitions of Myeloma and Related Plasma-Cell Disorders (MYEL-A).

^r For risk criteria, refer to Lakshman A, et al. Blood Cancer J 2018;8:59 and Mateos MV, et al. Blood Cancer J 2020;10:102.

^s Patients with rising parameters are considered high risk and should be closely monitored.

^t The NCCN Panel strongly recommends enrolling eligible patients with smoldering myeloma in clinical trials.

^u Consider collection of hematopoietic stem cells for future use.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

DEFINITIONS OF MYELOMA AND RELATED PLASMA-CELL DISORDERS

Disease	Definition
Smoldering Myeloma^{a,b} (Asymptomatic)	- Serum monoclonal protein ≥ 3 g/dL or - Bence-Jones protein ≥ 500 mg/24 h and/or - Clonal bone marrow plasma cells (BMPCs) 10%–59% and - Absence of myeloma-defining events or amyloidosis
Multiple Myeloma^{a,c} (Symptomatic)	- Clonal BMPCs $\geq 10\%$ or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma and any one or more of the following myeloma-defining events: Myeloma-defining events: - Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically: - Hypercalcaemia: serum calcium > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL) - Renal insufficiency: creatinine clearance < 40 mL per min or serum creatinine > 177 μmol/L (> 2 mg/dL) - Anaemia: haemoglobin value of > 20 g/L below the lower limit of normal, or a haemoglobin value < 100 g/L - Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT - Any one or more of the following biomarkers of malignancy: - Clonal bone marrow plasma cell percentage $\geq 60\%$ - Involved:uninvolved serum free light chain ratio ≥ 100 > 1 focal lesions on MRI studies
Solitary Plasmacytoma^a	- Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells - Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion) - Absence of myeloma defining events - Normal bone marrow with no evidence of clonal plasma cells
Solitary Plasmacytoma with minimal marrow involvement^a	- Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells - Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion) - Absence of myeloma defining events - Clonal bone marrow plasma cells $< 10\%$
Plasma Cell Leukemia	Presence of $\geq 5\%$ of plasma cells in circulation

^a Adapted with permission from Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15:e538-e548.

^b BMPCs $> 20\%$, M-protein > 2 g/dL, and FLCr > 20 are variables used to risk stratify patients at diagnosis. Patients with two or more of these risk factors are considered to have a high risk of progression to MM. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood Cancer J 2018;8:59.

^c Other examples of active disease include: repeated infections, amyloidosis, light chain deposition disease, or hyperviscosity.

Hintergrund

Smoldering (Asymptomatic) Myeloma

Smoldering (asymptomatic) myeloma describes a stage of disease with no symptoms and no related organ or tissue impairment.⁶⁰ Patients with asymptomatic smoldering MM may have an indolent course for many years without therapy.

Primary Therapy for Smoldering (Asymptomatic) Myeloma

Smoldering myeloma is a precursor to MM. All patients with smoldering myeloma have a risk of progression to MM.⁶¹ However, the rate of progression varies from months to several years based on certain risk features.⁶¹

The historic approach for management of smoldering myeloma has been close observation. However, recently there has been mounting evidence that those with high-risk features may benefit from early intervention.

A relatively small, randomized, prospective, phase III study by the PETHEMA group investigated whether early treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients (n = 119) with smoldering myeloma, at high risk of progression to active MM, prolongs the TTP.⁶² The high-risk group in the study was defined using the following criteria: plasma cell bone marrow infiltration of at least 10% and/or a monoclonal component (defined as an IgG level of ≥ 3 g/dL, an IgA level of ≥ 2 g/dL, or a urinary Bence Jones protein level of >1 g per 24 hours); and at least 95% phenotypically aberrant plasma cells in the bone marrow infiltrate. The OS reported in the trial at 3 years was higher in the group treated with the lenalidomide and dexamethasone arm (94% vs. 80%; HR, 0.31; 95% CI, 0.10–0.91; P = .03).⁶² At a median follow-up of 75 months (range, 27–57 months), treatment with lenalidomide and dexamethasone delayed median TTP to symptomatic disease compared to no treatment (TTP was not reached in the treatment arm compared to 23 months in the observation arm; HR, 0.24; 95% CI, 0.14–0.41).⁶³ The high OS rate seen after 3 years was also maintained (HR, 0.43; 95% CI, 0.20–0.90). According to the NCCN Panel, the flow cytometry-based high-risk criteria specified in the study is not uniformly available and participants did not receive advanced imaging. Based on the criteria used in the trial, some patients with active myeloma were classified as having high-risk smoldering myeloma.

In a larger, multicenter, phase III, randomized trial, patients with smoldering myeloma (n = 182) were either treated with lenalidomide until progression or observed. The lenalidomide group experienced improved progression-free survival (PFS) and decreased end organ damage (eg, renal failure, bone lesions) when compared with those who were observed.⁶⁴ Grade 3 or 4 adverse events were reported in 41% of patients treated with lenalidomide.⁶⁴ On subgroup analysis, the PFS benefit was seen in those with high-risk smoldering myeloma but was less clear in those with low- or intermediate-risk disease.⁶⁴

The Mayo 2018 20/2/20 criteria stratify patients based on risk. The criteria take into consideration the following risk factors: percentage of BMPCs greater than 20%, M protein greater than 2 g/dL, and FLCr greater than 20. Patients with two or more of the above risk factors are considered to have high risk. These risk factors were developed from a retrospective study of patients with smoldering myeloma (n = 417). In those with high risk (≥ 2 factors present), the estimated median TTP was 29 months, in those with intermediate risk (1 factor present), the estimated median TTP was 68 months, and for those with low risk (none of the risk factors present), the estimated median TTP was 110 months.³⁵

The Mayo 2018 20/2/20 criteria were validated in a large retrospective analysis of 2004 patients with smoldering myeloma.⁶⁵ The estimated progression rates at 2 years among those with low-, intermediate-, and high-risk disease were 5%, 17%, and 46%, respectively.⁶⁵

The NCCN Panel suggests using the Mayo 2018/IMWG 20/2/20 criteria to stratify patients based on risk. According to the NCCN Panel, the low-risk group should be enrolled in a

clinical trial or observed at 3- to 6-month intervals (category 1). For the high-risk group, the NCCN Panel prefers enrollment in an ongoing clinical trial (strongly recommended and preferred option) or observation at 3-month intervals, as clinically indicated or treatment with single-agent lenalidomide only in carefully selected patients (category 2B).^{62,64} Those with rising markers or high-risk factors must be monitored closely. It is important to note that patients can evolve from having low-risk to high-risk SMM over time, requiring recalibration of follow-up strategies.

35. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J* 2018;8:59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29895887>.⁶²
Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369:438-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902483>.

63. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1127-1136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402145>.

64. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2020;38:1126-1137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31652094>.

65. San Miguel J, Mateos M-V, Gonzalez V, et al. Updated risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM) incorporating the revised IMWG diagnostic criteria. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:8000-8000. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8000.

Surveillance/Follow-up Tests for Smoldering (Asymptomatic) Myeloma

The surveillance/follow-up tests for smoldering myeloma include CBC with differential and platelet count; serum chemistry for creatinine, albumin, corrected calcium, serum quantitative immunoglobulins, SPEP, and SIFE; and serum FLC assay as clinically indicated. The urine tests include 24- hour urine assay for total protein, UPEP, and UIFE.

Bone marrow aspirate and biopsy with FISH, SNP array, NGS, or multiparameter flow cytometry may be used as clinically indicated.

Imaging studies with MRI without contrast, whole-body low-dose CT and/or CT, and/or whole-body FDG-PET/CT are recommended annually or as clinically indicated. The NCCN Panel recommends considering using the same imaging modality used during the initial workup for the follow-up assessments.

If the disease progresses to symptomatic myeloma, then patients should be treated according to the guidelines for symptomatic MM.

Hughes D et al., 2024 [1].

British Society for Haematology

Diagnosis and management of smouldering myeloma: a British Society for Haematology good practice paper

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit nur auf Anfrage einsehbar.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz teilweise beschrieben.
- Formale Konsensusprozesse nicht dargelegt. Externes Begutachtungsverfahren beschrieben.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature search was performed using the EMBASE and MEDLINE databases

LoE und GoR

- The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) nomenclature was used to evaluate the levels of evidence and to assess the strength of recommendations
- (A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
- (B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
- (C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
- (D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain

Strength of Recommendation

- Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.
- Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate

Empfehlungen

Recommendations

- Current evidence does not support screening for MGUS and SMM outside of clinical trials (1C)

TABLE 1 SLiM CRAB criteria.

S	≥60% clonal plasma cells in bone marrow
Li	Involved to uninvolved light chain ratio >100 (with involved light chain >100 mg/L)
M	More than one focal lesion on MRI >5 mm in size
C	Hypercalcaemia (>2.75 or >0.25 mmol/L above upper limit of normal) ^a
R	Renal impairment (serum creatinine >177 µmol/L or creatinine clearance <40 mL/min) ^a
A	Anaemia (Hb <100 or ≥20 g/L below lower limit of normal) ^a
B	One or more osteolytic bone lesion on XR, CT or PET-CT (>5 mm in size) ^b

^aWith no other cause.

^bIf <10% clonal plasma cells on bone marrow, >1 bone lesion required to differentiate from solitary plasmacytoma of bone.

MONITORING OF PATIENTS WITH SMOULDERING MYELOMA

Recommendation

- There is insufficient evidence to treat SMM outside of clinical trials. (1C)
- In low-risk (Mayo (20-2-20)/IMWG) patients, monitor 3 monthly for 1 year and if stable, extend to 6–12 monthly; in intermediate-risk patients, monitor 3 monthly for 1–2 years and if stable, consider extending to 4–6 monthly; in high-risk patients, consider clinical trial entry, otherwise monitor 3 monthly for 5 years. (1C)
- In high-risk patients, consider repeat imaging annually especially if evolving disease markers (1C). Currently, there is a lack of data to support routine re-imaging in all patients without symptoms or clear evidence of progression, but a low threshold should be used for repeat imaging. Patients with equivocal or solitary focal lesions at baseline should have interval imaging (3–6 months). (1C)
- In patients with evolving biochemical markers or increasing Mayo 20-2-20 or IMWG risk group within the first 5 years of diagnosis monitor as high risk. (1C)
- Consider stratified clinical models for long-term monitoring, in either the primary or secondary care settings using healthcare professionals (nurses, primary care, laboratory staff). All the models need to be adequately resourced and overseen by well-trained and motivated staff to be successful. (1A)

Hintergrund

Monitoring in SMM allows the detection of progression with SLiM features prior to the development of CRAB features, reducing frequency of irreversible end-organ damage.^{24,98,99}

Stratified models of monitoring have been proposed, based on risk of progression, although risk models continue to be refined.^{100,101}

High-risk SMM

Evidence-based guidelines are not currently available for the optimal management of high-risk SMM.¹⁰⁷ Definitions of high-risk SMM differ between trials, making comparisons challenging.¹⁰⁷ Clinicians should use the current 20-2-20 or IMWG risk model, and consider entry into trials for high-risk patients. Early intervention reduces the rates of progression although the effect on mortality is more controversial and all interventions will be associated with some treatment-related toxicity. A meta-analysis of eight RCT comparing early versus deferred treatment in SMM¹⁰⁸ reported that early treatment significantly reduced the progression of SMM (RR = 0.53, 95% CI: 0.33–0.87, $p = 0.01$), particularly in patients considered high risk (RR = 0.51, 95% CI: 0.37–0.70, $p = 0.0001$).¹⁰⁸ Treatment of patients with high-risk SMM also significantly reduced mortality (RR = 0.53, 95% CI: 0.29–0.96, $p = 0.04$).¹⁰⁸ Various ongoing trials in high-risk SMM are summarised in Tables 4 and 5, but the two pivotal initial trials using lenalidomide are discussed here. The first trial examining early treatment of SMM was the QuiRedex trial, which randomised 125 patients with high-risk SMM to treatment with lenalidomide and dexamethasone (Rd) or observation and showed longer time to progression and increased 3-year survival in the treatment arm.¹⁰⁹ Longer term follow-up was published in 2016¹⁰ and 2022¹¹⁰ with a median follow-up of 12.5 (range 10.4–13.6) years the median TTP was 2.1 years in the observation arm versus 9.5 years in the treatment arm (hazard ratio (HR) 0.28, 95%CI 0.18–0.44) with median OS 8.5 years versus not reached in the Rd arm (HR 0.57, 95%CI 0.34–0.95) and with no difference in OS from progression.¹¹⁰ Despite the overall survival benefit seen in this trial treatment with lenalidomide has not become routine standard of care. Notably, this trial enrolled patients from 2007 to 2010, prior to the IMWG updated diagnostic criteria, and used inadequate imaging (skeletal survey only required in the protocol) to exclude bone disease with associated poor sensitivity. It thus included patients now defined as myeloma, and also raises questions as to the management of the observational arm given the early poor outcomes.

The SWOG E3A06 trial randomised 182 patients with intermediate-or high-risk SMM to treatment with continuous lenalidomide alone or observation between 2013 and 2017, aiming to overcome these limitations, and was reported by Lonial et al. in 2020.¹¹¹ At a median of 35-month follow-up, 3-year PFS was 91% vs. 66% ($p = 0.002$) with a HR for in the treatment arm of 0.46 (95% confidence interval 0.08–2.53). Cross-over to lenalidomide prior to formal progression was allowed and will limit any OS data.¹¹² Importantly, the rate of progression in the observation arm was low (24% in 2 years), perhaps relating to the trial amendment in 2013 allowing patients diagnosed within 5 years rather than solely at diagnosis, suggesting this was not a truly high-risk population. Additionally, grade 3 or 4 adverse events occurred in 41% of patients on lenalidomide and 20% of patients stopped treatment due to adverse effects although there was no significant decline in patient-reported health-related quality of life measures between initiation and 2 years in either group.¹¹¹

Evolving disease

Genomic studies have shown that some patients with SMM (and MGUS) have a similar genetic landscape to MM with a static evolution model; these patients inherently develop the manifestations of MM as tumour burden increases.^{5,39,113,114} Thus, for such patients at least, changes in serum biomarkers such as increasing paraprotein and free light chain ratio, and decreasing haemoglobin, may be used to dynamically assess risk.

A retrospective evaluation of the utility of applying the 20-2-20 and IMWG models annually for 5 years post-diagnosis reported that re-stratification led to greater consistency in time to progression between risk categories compared to only using a baseline score.¹¹⁵ The 2-and 5-year risk of progression from time of assessment remained similar over time although increase in risk group between assessments was prognostic for progression compared with those remaining in the same or lower risk category.¹¹⁵ The applicability of these risk scores >5 years post-diagnosis has not been studied.

For patients with evolving serological markers, a low threshold should be used for repeat imaging or increasing frequency of follow-up. Several groups have evaluated the value of dynamic markers, with varying definitions of evolving disease (paraprotein rise, decrease in Hb) combined with initial thresholds of paraprotein or BM plasma cell percentage^{116–121}; see Table 6.

The PANGAEA model used multivariate Cox regression on time-varying biomarkers in a retrospective analysis of 6441 precursor patients (1510 SMM) to develop three models based on availability of bone marrow, blood markers and cytogenetics.¹¹⁶ The model is available as an online calculator for individual patient risk (www.pangeamodels.org/).¹¹⁶

5. Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Park J, Redd R, Zhitomirsky B, Dunford AJ, et al. Genomic profiling of smoldering multiple myeloma identifies patients at a high risk of disease progression. *J Clin Oncol*. 2020;38(21):2380–9. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00437>

24. Fridberg G, Shragai T, Melamed N, Trestman S, Vaxman I, Avivi I, et al. Smoldering multiple myeloma (MM) progressing to active MM during follow-up: reduced bone disease and improved progression-free and overall survival compared to de-novo newly diagnosed MM. 2023. European Haematology Association Annual Meeting, Frankfurt, Germany.

39. Boyle EM, Deshpande S, Tytarenko R, Ashby C, Wang Y, Bauer MA, et al. The molecular make up of smoldering myeloma highlights the evolutionary pathways leading to multiple myeloma. *at Commun*. 2021;12(1):293. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20524-2>

98. Wennmann M, Goldschmidt H, Mosebach J, Hielscher T, Bäuerle T, Komljenovic D, et al. whole-body magnetic resonance imaging plus serological follow-up for early identification of progression in smoldering myeloma patients to prevent development of end-organ damage. *Br J Haematol*. 2022;199(1):65–75. <https://doi.org/10.1111/bjh.18232>

99. Gavriatopoulou M, Boultsadaki A, Koutoulidis V, Ntanasis-Stathopoulos I, Bourgioti C, Malandrakis P, et al. The role of low dose whole body CT in the detection of progression of patients with smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):93. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00360-9>

100. Maciocia N, Wechalekar A, Yong K. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering myeloma (SMM): a practical guide to management. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):432–9. <https://doi.org/10.1002/hon.2345>

101. Van De Donk NWCJ, Mutis T, Poddighe PJ, Lokhorst HM, Zweegman S. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2016;38:110–22. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12504>

107. Visram A, Cook J, Warsame R. Smoldering multiple myeloma: evolving diagnostic criteria and treatment strategies. *Hematology*. 2021;2021(1):673–81. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000304>

108. Zhao A-L, Shen K-N, Wang J-N, Huo L-Q, Li J, Cao X-X. Early or deferred treatment of smoldering multiple myeloma: a meta-analysis on randomized controlled studies. *Cancer Manag Res*. 2019;11:5599–611. <https://doi.org/10.2147/cmar.s205623>

109. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Corral LL, et al. lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369(5):438–47. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1300439>

110. Mateos M-V, Hernández M-T, Salvador C, Rubia J, de Arriba F, López-Corral L, et al. Lenalidomide-dexamethasone versus observation in high-risk smoldering myeloma after 12 years of median follow-up time: a randomized, open-label study. *Eur J Cancer*. 2022;174:243–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.030>

111. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1126–37. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01740>

112. Mohyuddin GR, Chakraborty R, Cliff ERS, Derman BA. Clinician preferences on treatment of smoldering myeloma: a cross-sectional survey. *eClinicalMedicine*. 2023;65:102272. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102272>

113. Bolli N, Maura F, Minvielle S, Gloznik D, Szalat R, Fullam A, et al. Genomic patterns of progression in smoldering multiple myeloma. *Nat Commun*. 2018;9(1):3363. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05058-y>

114. Dang M, Wang R, Lee HC, Patel KK, Becnel MR, Wang R, et al. Single cell clonotypic and transcriptional evolution of multiple myeloma precursor disease. *Cancer Cell*. 2023;41(6):1032–1047.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.05.007>

115. Visram A, Rajkumar SV, Kapoor P, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Assessing the prognostic utility of smoldering multiple myeloma risk stratification scores applied serially post diagnosis. *Blood Cancer J*. 2021;11(11). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00569-2>

116. Cowan A, Ferrari F, Freeman SS, Redd R, el-Khoury H, Perry J, et al. Personalised progression prediction in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance or smoldering multiple myeloma (PANGAEA): a retrospective, multicohort study. *Lancet Haematol*. 2023;10(3):e203–e212. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(22\)00386-6](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00386-6)

117. Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, Montoto S, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol*. 2003;123(4):631–6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04654.x>

118. Fernández de Larrea C, Isola I, Pereira A, Cibeira MT, Magnano L, Tovar N, et al. Evolving M-protein pattern in patients with smoldering multiple myeloma: impact on early progression. *Leukemia*. 2018;32(6):1427–34. [https:// doi. org/ 10. 1038/ s41375- 018- 0013- 4](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0013-4)
119. Ravi P, Kumar S, Larsen JT, Gonsalves W, Buadi F, Lacy MQ, et al. Evolving changes in disease biomarkers and risk of early progression in smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e454. [https:// doi. org/ 10. 1038/ bcj. 2016. 65](https://doi.org/10.1038/bcj.2016.65)
120. Wu V, Moshier E, Leng S, Barlogie B, Cho HJ, Jagannath S, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma: predictive value of free light chains and group-based trajectory modeling. *Blood Adv*. 2018;2(12):1470–9. [https:// doi. org/ 10. 1182/ blood advan ces. 20180 16998](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016998)
121. Atrash S, Robinson M, Slaughter D, Aleralla A, Brown T, Robinson J, et al. Evolving changes in M-protein and hemoglobin as predictors for progression of smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2018;8(11). [https:// doi. org/ 10. 1038/ s4140 8-018- 0144](https://doi.org/10.1038/s41408-018-0144)

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [2,3].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion. / Version 1.0 – Februar 2022

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- 05.04.2019 Such nach Leitlinien in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) und MEDLINE. Nach erfolgter Bewertung konnten zwei Leitlinien (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016, Mikhael, Ismaila et al. 2019, ASCO) eingeschlossen werden. Die zugrunde gelegte Literatur der NICE LL (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016) wurde durch eine bis zum 08. Juni 2015 durchgeführte systematische Literaturrecherche identifiziert. Die Aktualität der Empfehlungen wurde für fraglich befunden und die ASCO Leitlinie vorwiegend zur Adaptierung herangezogen.
- Suche nach RCTs und SRs für alle therapeutischen Fragestellungen: Juni 2018 in MEDLINE und CENTRAL)

LoE und GoR

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Sicherheit in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Sicherheit	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Sicherheit	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Sicherheit	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Sicherheit	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

7. Untersuchungsverfahren zur Diagnosesicherung

Tabelle 12: Diagnostische Kriterien für die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz und das Multiple Myelom [35]

Diagnostische Kriterien für die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz und das Multiple Myelom	
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz vom Nicht IgM Typ	Monoklonales Serumprotein <30g/L Klonale Plasmazellen im Knochenmark <10% Keine auf die Plasmazellproliferation zurückführbaren Endorganschäden (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie oder Knochenläsionen – CRAB Kriterien)
Asymptomatisches (smouldering) Myelom*	Monoklonales Serumprotein >30g/L (bzw. >500mg/24 im Urin) und/oder 10-60% klonale Plasmazellen im KM Keine Endorganschäden oder Amyloidose
Symptomatisches multiples Myelom*	>10% klonale Plasmazellen im KM oder ein bioptisch gesichertes Plasmozytom mit >1 der übrigen Myelom-definierenden Kriterien Nachweis von auf die Plasmazellproliferation zurückführbaren Endorganschäden Hyperkalzämie (>110 mg/L oder >10 mg/L über Normwert) Niereninsuffizienz mit Kreatinin >177 µmol/L oder Kreatininclearance <40 ml/min Anämie (Hämoglobin <100g/L oder >20g/L unter Normwert) Knochenläsionen: >1 Osteolyse (Röntgen, CT, PET/CT) 1 der folgenden Biomarker 60% klonale Plasmazellen im Knochenmark Freie Leichtkettenratio >100 1 fokale Läsion im MRT
*: beide Kriterien müssen erfüllt sein. #: Ausnahme asekretorisches Myelom	

13. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Dr. Lukas John, PD Dr. Robert Semrau, PD Dr. Daniela Trog, Prof. Dr. Markus Munder, PD Dr. Sebastian Fetscher, Prof. Dr. Nicolaus Kröger, Matthias Hellberg-Naegele, Dr. Marc Bärtsch, Dr. Elias Mai

13.1. Indikation zur Therapie

Dr. Lukas John

SLiM-CRAB-Kriterien

13.1	Konsensbasiertes Statement
EK	Als Grundlage der Therapieindikation werden die SLiM-CRAB-Kriterien der IMWG verwendet: Diese beinhalten eine Plasmazellinfiltration von mehr als 10% und einer der folgenden Punkte: 1. erhöhter Serum Kalzium Spiegel (Calcium): >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes oder >2,75 mmol/l 2. Niereninsuffizienz (Renal): Kreatinin-Clearance < 40ml/min oder Serum-Kreatinin-Wert >2,0 mg/dl 3. Anämie (Anemia): Hb-Wert >2,0 g/dl unterhalb des unteren Normwertes oder <10 g/dl 4. Skelettkomplikationen (Bone): Osteolyse(n) 5. Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq$ 60% (Sixty) 6. Freie Leichtketten-Ratio (betroffen/ nicht-betroffen) $\geq$100 (Light Chains) und Absolutwert > 100mg/l* 7. > 1 fokale Läsion (> 5mm) in der Ganzkörper-MRT-Bildgebung (Siehe auch Empfehlung 13.1.)
	Starker Konsens

Hintergrund

Die SLiM-CRAB-Kriterien wurden entwickelt, um Smoldering-Myeloma-Hochrisikopatienten zu identifizieren und einer frühzeitigen Therapie zuzuführen, da für einen frühen Therapiebeginn ein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden konnte [243]. In einer weiteren Studie, in der die Wirkung von Siltuximab untersucht wurde, zeigte sich aber lediglich ein Trend zur Verlängerung des asymptomatischen Stadiums ohne Vorteil für das Gesamtüberleben durch die Therapie mit dem Antikörper [239]. Durch die SLiM-Kriterien werden ca. 20% der Patienten therapiert, obwohl ein Endorganschaden erst spät oder gar nicht eingetreten wäre. Dies wird in Kauf genommen, da die Langzeitfolgen der potentiellen Endorganschäden, insbesondere Nierenversagen oder pathologische Frakturen, zu schwerwiegend sind, um ein abwartendes Vorgehen zu rechtfertigen.

239. Brighton, T. A., Khot, A., Harrison, S. J., Ghez, D., Weiss, B. M., Kirsch, A., et.al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Siltuximab in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. Clin Cancer Res, 2019. 25(13): p. 3772-3775., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30890552>

243. Mateos, M. V., Hernandez, M. T., Giraldo, P., de la Rubia, J., de Arriba, F., Lopez Corral, L., et.al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med, 2013. 369(5): p. 438-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902483>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 14.03.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	((multiple OR (plasma NEXT cell*)) AND (myeloma OR myelomas)):ti,ab,kw
3	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
4	{OR #1-#3} with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Feb 2023
5	{OR #1-#3} with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 14.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Multiple Myeloma[mh]
2	(multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab]) AND (myeloma[tiab] OR myelomas[tiab])
3	"Kahler Disease*" [tiab] OR myelomatosis[tiab] OR myelomatoses[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((((#5) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt]))
	systematische Reviews
7	(#4) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR

#	Suchschritt
	((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(((#7) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
9	(#8) NOT (#6)
10	(#9) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	#9 NOT #10

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Hughes D, Yong K, Ramasamy K, Stern S, Boyle E, Ashcroft J, et al.** Diagnosis and management of smouldering myeloma: a British Society for Haematology good practice paper. Br J Haematol 2024;204(4):1193-1206.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
 4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple myeloma, vers. 1.2026 [online]. 06.2025. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-177-z

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum	4. August 2025

Indikation
zur Behandlung Erwachsener mit smouldering Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms

Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?)

Zusammenfassung
Klinische Vorstufe des Multiplen Myeloms (MM) ist die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Diese tritt mit zunehmendem Lebensalter in der Bevölkerung auf und wird zumeist als Zufallsbefund diagnostiziert. Die nächste Vorstufe des MM wird als schwelendes (smouldering) Myelom bezeichnet. Bisheriger Standard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit schwelendem Myelom ist abwartendes Verhalten. Aktuell ändert sich der Therapiestandard durch den Nachweis einer Verringerung des Progressionsrisikos durch Daratumumab.

Stand des Wissens
(Fast) allen Manifestationen eines Multiplen Myeloms geht eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) voraus. Die diagnostische Abgrenzung zum schwelenden Myelom ist in der Abbildung dargestellt.

Diagnose	MGUS ¹	Schwelendes Myelom (smouldering myeloma)
<u>Kriterien</u>		
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	< 10 %	≥ 10 – 60 %
	<u>und</u>	<u>und / oder</u>
Monoklonales Protein im Serum	< 30 g / l	≥ 30 g / l
	<u>und</u>	<u>und / oder</u>
Monoklonales Protein im Urin	< 500 mg / 24 h ³	≥ 500 mg / 24 h ³
	<u>und</u>	<u>und</u>
Endorganschäden ²	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar

Bisheriger Standard ist abwartendes Verhalten. Erst bei Erfüllen der SLiM CRAB-Kriterien wird die Einleitung der antineoplastischen Therapie empfohlen [1, 2].

Aktuell ändert sich der Therapiestandard. In der AQUILA-Studie wurden 390 Pat. zwischen einer subkutanen Therapie mit dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab und aktiver Überwachung randomisiert. Die Gabe von Daratumumab führte zur Verringerung des Progressionsrisikos in ein behandlungsbedürftiges Myelom um 51% [3]. Daratumumab wurde in dieser Indikation vor kurzem zugelassen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja. Entscheidend ist die Einschätzung, ob ein hohes Risiko zur Progression in ein symptomatisches MM vorliegt. Die Kriterien sind in der Zulassung nicht definiert. Relevant sind klinisch und vor allem tumorgenetische Faktoren. Die Entscheidung zur Einleitung einer Daratumumabtherapie bei SMM erfolgt individuell.

Grundlage sind die präzise Klassifikation und die Überprüfung der SLiM-Kriterien.

Referenzliste:

1. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
3. Dimopoulos DM, Voorhees PM, Schjesvold F et al.: Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. N Engl J Med 392:1777-1788, 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2409029](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409029)

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-177-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	17. Juli 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
zur Behandlung Erwachsener mit smouldering Myelom und hohem Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms (high Risk SMM)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Das High-risk-SMM ist sowohl vom Multiplen Myelom mit Behandlungsbedürftigkeit (MM) als auch vom SMM ohne High-risk-Kriterien abzugrenzen. Die Abgrenzung zum MM mit Behandlungsindikation wurde 2014 mit Einführung der SLiM-CRAB-Kriterien geändert, sodass die Diagnose MM seitdem großzügiger gefasst wird (1). Für die Definition des hohen Risikos innerhalb der SMM-Population gibt es unterschiedliche Kriterien, am weitesten verbreitet sind die 20–2–20-Kriterien der IMWG (2). Eine erweiterte Klassifikation unter Einschluss genetischer Kriterien definiert eine kleine Subgruppe mit sehr hohem Risiko (3); diese 4-Faktor-Klassifikation hat sich jedoch bisher nicht allgemein durchgesetzt. In Studien wurden teilweise andere Kriterien verwendet; zudem sind in älteren Studien teilweise noch Patienten enthalten, die heute als MM klassifiziert würden, was die Bewertung der vorliegenden Evidenz erschwert. Die übliche Strategie bei SMM unabhängig von Risikomerkmale ist in Deutschland und Europa bisher die engmaschige Überwachung (4-6). Eine Therapie mit Lenalidomid oder Lenalidomid plus Dexamethason kann die Progression zum MM hinauszögern, in einer Studie wurde auch ein Überlebensvorteil gezeigt (7, 8). Die Studien waren jedoch nicht als Zulassungsstudien konzipiert; eine Zulassung von Lenalidomid für die Indikation SMM besteht nicht und die Validität der Daten für die heutige Behandlungssituation wird teilweise infrage gestellt. Dieser Ansatz wird nur vereinzelt durchgeführt und hat keinen allgemeinen Eingang in die Behandlungspraxis gefunden (4-6). Nach Ende 2024 publizierten Daten der AQUILA-Studie führt eine Monotherapie mit dem CD38-Antikörper Daratumumab über drei Jahre zu einer wesentlichen Reduktion der Progressionen von High-risk-SMM in behandlungsbedürftige MM und bei einer Beobachtungszeit von fünf Jahren zu einer

geringen Verbesserung des Gesamtüberlebens (9). Die erste aktive Therapie bei Auftreten von Therapiebedürftigkeit im Beobachtungsarm enthielt allerdings nur zu 33 % (35 von 105 Patienten) einen CD38-Antikörper, was den Stellenwert der Analyse zum Gesamtüberleben etwas einschränkt. Die Studie war nicht prospektiv auf Patienten zugeschnitten, die nach den heute gängigen 20–2–20-Kriterien als High-risk-SMM klassifiziert werden. Die Ergebnisse für diese Subgruppe stehen jedoch in Übereinstimmung mit den Ergebnissen für die Gesamtgruppe. Aufgrund dieser Daten ist eine Zulassung für diese Indikation durch die EMA zu erwarten. Es ist noch nicht sicher absehbar, ob und wenn ja für welche Patienten eine solche Behandlung mit Daratumumab künftig den Therapiestandard in Deutschland darstellen wird. Neben der Bewertung von Nutzen und Nebenwirkungen nach derzeitigem Stand werden dafür die Langzeitdaten aus der AQUILA-Studie sowie die Vergütungssituation eine Rolle spielen.

Während die oben zitierten Studien zum Ziel hatten, mit einer wenig intensiven Therapie die Entwicklung eines konventionell therapiebedürftigen Myeloms zu verhindern, sind nicht randomisierte Daten auch für Ansätze publiziert, in denen für High-risk-SMM eine voll dosierte Kombinationstherapie eingesetzt wurde. Solche Strategien sind zweifellos wirksam, angesichts fehlender randomisierter Daten jedoch noch nicht für den Einsatz in der allgemeinen Versorgungspraxis geeignet.

Zusammenfassend stellt derzeit die engmaschige Überwachung noch das Standardvorgehen für SMM unter Einschluss der High-risk-SMM dar. Bei Änderung des Zulassungsstatus könnte sich dies jedoch recht kurzfristig ändern (6).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Eine frühzeitige Therapieeinleitung wird wie oben beschrieben nur für High-risk-SMM diskutiert. Was sich als neuer Standard herausbilden wird, ist derzeit noch offen. Innerhalb dieser Patientengruppe gibt es derzeit keine allgemeinen akzeptierten Subgruppen, die gesondert behandelt werden sollten.

Referenzliste:

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
2. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J* 2018; 8(6):59. doi: 10.1038/s41408-018-0077-4.
3. Mateos M-V, Kumar S, Dimopoulos MA, González-Calle V, Kastritis E, Hajek R et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J* 2020; 10(10):102. doi: 10.1038/s41408-020-00366-3.
4. Kortüm M, Auner HW, Bassermann F, Driessen C, Einsele H, Engelhardt M et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Hrsg.). *Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom*; Oktober 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
5. Hughes D, Yong K, Ramasamy K, Stern S, Boyle E, Ashcroft J et al. Diagnosis and management of smouldering myeloma: A British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol* 2024; 204(4):1193–206. doi: 10.1111/bjh.19333.

6. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos M-V, Zweegman S et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2025. doi: 10.1038/s41571-025-01041-x.
7. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *JCO* 2020; 38(11):1126–37. doi: 10.1200/JCO.19.01740.
8. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, La Rubia J de, Arriba F de, Corral LL et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smouldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8):1127–36. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30124-3.
9. Dimopoulos MA, Voorhees PM, Schjesvold F, Cohen YC, Hungria V, Sandhu I et al. Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2025; 392(18):1777–88. doi: 10.1056/NEJMoa2409029.