

Daratumumab (schwelendes multiples Myelom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-109

Version: 1.0

Stand: 11.11.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2131

DOI: 10.60584/A25-109

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Daratumumab (schwelendes multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.08.2025

Interne Projektnummer

A25-109

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-109>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (schwelendes multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-109>.

Schlagwörter

Daratumumab, Schwelendes multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03301220

Keywords

Daratumumab, Smoldering Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03301220

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hans Josef van Lier.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Plasmozytom/Multiples Myelom NRW für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene und der Plasmozytom/Multiples Myelom NRW waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Lars Beckmann
- Dorothee Ehlert
- Katharina Frangen
- Lukas Gockel
- Stefan Kobza
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Dorothea Sow

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Daratumumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.9
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.10
I 2 Fragestellung.....	I.18
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.19
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.19
I 3.2 Studiencharakteristika	I.20
I 3.2.1 Geplante Dauer der Nachbeobachtungen	I.26
I 3.2.2 Charakteristika der Patientinnen und Patienten.....	I.27
I 3.2.3 Studienverlauf	I.29
I 3.2.4 Folgetherapien.....	I.31
I 3.2.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.34
I 3.2.6 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.35
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.36
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.36
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.39
I 4.3 Ergebnisse	I.41
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.47
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.52
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.52
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.57
I 6 Literatur	I.61
I Anhang A Suchstrategien.....	I.64
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.65
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....	I.70
I Anhang C.1 Morbidität.....	I.70
I Anhang C.1.1 Symptomatik	I.70
I Anhang C.1.2 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	I.74
I Anhang C.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.75
I Anhang C.2.1 EORTC QLQ-C30	I.75

I Anhang C.3	Nebenwirkungen	I.78
I Anhang C.4	Subgruppen	I.83
I Anhang D	Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben	I.88
I Anhang E	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.89

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab	I.10
Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.17
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab	I.18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. beobachtendes Abwarten	I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention.....	I.21
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention	I.23
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention.....	I.27
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention	I.28
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention	I.30
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention	I.31
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention.....	I.34
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention	I.37
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention	I.40
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention	I.42
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention.....	I.49
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab vs. beobachtendes Abwarten	I.53
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab im Vergleich zu beobachtenden Abwarten	I.58
Tabelle 19: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.59
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention ...	I.66

Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention . I.68

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs.
keine Intervention I.69

Tabelle 23: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich:
Daratumumab vs. keine Intervention..... I.88

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.70
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.70
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.71
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.71
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.72
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.72
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.73
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.73
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.74
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024) ..	I.75
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.75
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.76
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.76
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.77
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.77
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.78
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.78

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024) ..	I.79
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.79
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.80
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024).....	I.80
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.81
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (PT, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.81
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.82
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024).....	I.82
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.83
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung), Subgruppe: Risiko nach Mayo: niedrig (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.83
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung), Subgruppe: Risiko nach Mayo: mittel (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.84
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung), Subgruppe: Risiko nach Mayo: hoch (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.84
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung), Subgruppe Alter: < 65 Jahre (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.85
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung), Subgruppe Alter: ≥ 65 Jahre (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.85
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe Geschlecht: männlich (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.86
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe Geschlecht: weiblich (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024).....	I.86
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Subgruppe Geschlecht: männlich (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.87

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Subgruppe Geschlecht – weiblich (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.87
Abbildung 36: Ergänzend dargestellt Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)	I.88

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performances Status
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMN	European Myeloma Network
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Administration
FLC	Free Light Chains (freie Leichtketten)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
Ig	Immunglobulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire – multiple Myeloma 20
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Studienpool und Studiendesign

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

Studie AQUILA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

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

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

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

Schmerzen und Dyspnoe

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

Übelkeit und Erbrechen

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

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

Appetitverlust

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion

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

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

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

Nebenwirkungen

SUEs

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

Schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs

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

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

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

Spezifische UEs

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

I 2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 01.07.2025)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 01.07.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 08.07.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 09.07.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 05.09.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
54767414SMM3001 (AQUILA ^c)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4-6]	ja [7]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

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

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AQUILA	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom ^b , die ein hohes Risiko ^c zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben ▪ ECOG-PS ≤ 1	Daratumumab (N = 194) keine Intervention (N = 196)	Screening: ≥ 35 Tage vor Randomisierung Behandlung: Daratumumab: bis 36 Monate oder 39 Zyklen oder bis zur dokumentierten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung, je nachdem, was früher eintritt Beobachtung: Endpunktspezifisch ^d , maximal bis zum Tod oder bis zum Studienende ^e	124 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 11/2017–laufend Datenschnitte: 01.05.2024 ^f	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. definiert als M-Protein im Serum ≥ 3 g/dl oder M-Protein im Urin ≥ 500 mg/24 Stunden und / oder klonale Plasmazellen im Knochenmark 10 % bis 60 % sowie Abwesenheit von Symptomen des multiplen Myeloms bzw. Amyloidose c. hohes Risiko definiert durch klonale Plasmazellen im Knochenmark ≥ 10 % und ≥ 1 der folgenden Kriterien: FLC-Verhältnis ≥ 8 bis < 100, Serum-M-Protein ≥ 3 g/dl, klonale Plasmazellen im Knochenmark > 50 % bis < 60 %, IgA-Subtyp, Immunoparese mit der Reduktion von 2 nicht betroffenen Ig-Isotypen (nur IgA, IgM, IgG werden berücksichtigt) d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 10 beschrieben. e. ca. 8 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten f. präspezifizierter Datenschnitt, geplant nach 165 PFS-Ereignissen. Darüber hinaus war eine Interimsanalyse nach 99 PFS-Ereignissen geplant, welche jedoch nicht durchgeführt wurde. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FLC: freie Leichtketten; IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention

Studie	Intervention	Vergleich
AQUILA	Daratumumab 1800 mg s. c. ▪ Zyklus 1–2: wöchentlich (Tag 1, 8, 15 und 22) ▪ Zyklus 3–6: alle 2 Wochen (Tag 1 und 15) ▪ Zyklus 7–39: alle 4 Wochen (Tag 1) Zykluslänge: 28 Tage Dosisanpassung: ▪ Dosisanpassungen waren nicht erlaubt, Dosisverzögerungen waren aufgrund von Toxizität bis zu maximal 28 Tage möglich^a Prämedikation vor Daratumumab ▪ 1–3 Stunden vor der Gabe von Daratumumab: ▫ Paracetamol (650–1000 mg, oral oder i. v.) ▫ Antihistaminikum (25–50 mg Diphenhydramin, oral oder i. v. oder Äquivalent) ▫ Methylprednisolon (100 mg, oral oder i. v. für die ersten 2 Dosen, danach 60 mg^b oral oder i. v.) oder Äquivalent ▪ empfohlen in Zyklus 1 an Tag 1 der Gabe von Daratumumab: Montelukast (10 mg, oral) oder Äquivalent Postmedikation nach Daratumumab ▪ an den 2 Tagen nach der Gabe von Daratumumab: lang- oder mittellangwirksames Kortikosteroid (20 mg Methylprednisolon oral oder Äquivalent) ▪ für Patientinnen oder Patienten mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Komplikationen sollten folgende Arzneimittel nach der Gabe von Daratumumab in Betracht gezogen werden: ▫ Antihistaminika (Diphenhydramin oder Äquivalent) an Tag 1 und 2 nach der Gabe ▫ kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (z. B. Salbutamol) ▫ Kontrollmedikationen für die jeweilige Lungenerkrankung (z. B. inhalative Kortikosteroide) Erlaubte Begleitbehandlung ▪ alle als notwendig erachteten Arzneimittel und Therapien zur unterstützenden Behandlung (Ausnahme: nicht erlaubte Begleitbehandlung, siehe unten) Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ andere CD38-Inhibitoren, andere monoklonale Antikörper oder Immunmodulatoren ▪ systemische Kortikosteroide (> 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent zum Zeitpunkt der Randomisierung oder > 280 mg kumulative Dosis Prednison oder Äquivalent über 4 Wochen im Jahr vor Studienbeginn) ▪ systemische Kortikosteroide > 280 mg kumulative Dosis Prednison oder Äquivalent über 4 Wochen während der Studie [außer zur Behandlung von infusionsbedingten Nebenwirkungen]) ▪ andere antineoplastische Myelom-Therapien ▪ Wirkstoffe für andere Indikationen mit Anti-Myelom-Wirkung	keine Intervention
a. Bei Dosisverzögerung > 28 Tage muss die Behandlung abgebrochen werden. b. Dosisreduktion erfolgt nur beim Ausbleiben von infusionsbedingten Reaktionen nach den ersten 2 Dosen. i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan		

Studie AQUILA

Die Studie AQUILA ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Daratumumab gegenüber keiner Intervention. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem schwelenden multiplen Myelom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms haben. Ein hohes Risiko war in der Studie definiert durch klonale Plasmazellen im Knochenmark von $\geq 10\%$ und ≥ 1 der folgenden Kriterien: freie Leichtketten (FLC)-Verhältnis ≥ 8 bis < 100 , Serum-M-Protein ≥ 3 g/dl, klonale Plasmazellen im Knochenmark $> 50\%$ bis $< 60\%$, Immunglobulin (Ig)A-Subtyp, Immunoparese mit der Reduktion von 2 nicht betroffenen Ig-Isotypen (siehe dazu auch weiter unten). Zudem mussten Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performances Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 390 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und den beiden Studienarmen im Verhältnis 1:1 zufällig zugeteilt (194 in den Interventionsarm, und 196 in den Vergleichsarm). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl der oben genannten Risikofaktoren für die Entwicklung eines multiplen Myeloms (< 3 vs. ≥ 3).

Die Behandlung mit Daratumumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation [2]. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten im Vergleichsarm siehe weiter unten.

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

Für die Studie AQUILA liegt bisher 1 Datenschnitt vor. Dieser war geplant nach 165 PFS-Ereignissen und wurde am 01.05.2024 durchgeführt. Der finale Datenschnitt soll ca. 8 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten stattfinden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Datenschnitt (geplant nach 165 PFS-Ereignissen) der Studie AQUILA vom 01.05.2024 herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie AQUILA erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm keine Intervention, aber eine regelmäßige aktive Überwachung der Erkrankung. Bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression nach den SLiM-CRAB-Kriterien [8] entsprechende Visiten zur aktiven Überwachung durchgeführt. In der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [9] wird für Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom über 5 Jahre eine jährliche bildgebende

Beurteilung der Erkrankung empfohlen. In der Leitlinie der European Hematology Association und des European Myeloma Network (EHA / EMN) [10] wird für Patientinnen und Patienten mit einem schwelenden multiplen Myelom und einem geringen oder mittleren Progressionsrisiko Untersuchungsintervalle von 6 Monaten bei geringem bzw. 3 – 6 Monaten bei mittlerem Risiko empfohlen. Für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko macht die Leitlinie keine Angaben zur Länge der Untersuchungsintervalle.

Die Untersuchungsintervalle in der Studie AQUILA stellen eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten dar.

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

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

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

Diese Risikoklassifizierung entspricht nicht den aktuellen, von der Mayo Clinic entwickelten und mittlerweile etablierten Kriterien für das schwelende multiple Myelom mit einem hohen Progressionsrisiko [11] (nachfolgend Mayo Risikokriterien genannt). Nach dieser neueren Risikoklassifizierung müssen für ein hohes Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms ≥ 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein:

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

In Modul 4 B beschreibt der pU, dass sich die Mayo Risikokriterien erst nach dem Start der Studie AQUILA etabliert haben. Weiter beschreibt er, dass er zusätzliche Ergebnisse für eine Subgruppe mit hohem Risiko nach den Mayo Risikokriterien (40,5 % der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation) ausgewertet hat und diese konsistent zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation sind. Für die Nutzenbewertung zieht er die Gesamtpopulation der Studie AQUILA heran.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Im European Public Assessment Report [12] der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wird die abweichende Risikoklassifizierung in der Studie AQUILA von den etablierten Mayo Risikokriterien beschrieben und diskutiert. Als Konsequenz aus der abweichenden Risikoklassifizierung hat die EMA die Zulassung explizit auf diejenigen Patientinnen und Patienten eingeschränkt, die ein hohes Risiko gemäß der Einschlusskriterien der Studie AQUILA aufweisen. Hierfür wurde in der Fachinformation [2] in Abschnitt 4.1 ein Verweis auf Abschnitt 5.1 eingefügt, aus dem die Kriterien für ein hohes Risiko ein multiples Myelom zu entwickeln gemäß der Studie AQUILA hervorgehen. Die Gesamtpopulation der Studie AQUILA entspricht somit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Daratumumab beim schwelenden multiplen Myelom und wird analog zum Vorgehen des pU zur Nutzenbewertung herangezogen. 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).

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. Eine Behandlung dieser Patientinnen und Patienten mit Daratumumab wäre nicht von der Zulassung gedeckt. Zudem können durch die Eingrenzung der Zulassung auf die in der Studie AQUILA angewendeten Risikokriterien auch Patientinnen und Patienten mit Daratumumab behandelt werden, welche nach den inzwischen etablierten Mayo Risikokriterien kein hohes Risiko für ein Fortschreiten zum multiplen Myelom aufweisen.

I 3.2.1 Geplante Dauer der Nachbeobachtungen

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
Studie AQUILA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt)
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis Studienende oder bis 18 Monate ^a nach Krankheitsprogression
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis Studienende oder bis 18 Monate ^a nach Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis Studienende oder bis 18 Monate ^a nach Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ Daratumumab-Arm: 30 Tage nach letzter Daratumumab-Gabe oder bis Start der nachfolgenden Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt ▪ Vergleichsarm: 36 Monate nach Studienbeginn oder bis Start der nachfolgenden Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt
a. ab Amendment 6 vom 23.09.2024: bis 6 Monate nach Krankheitsprogression	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Es ist positiv anzumerken, dass die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich über die Krankheitsprogression hinaus beobachtet wurden. Jedoch decken die Beobachtungszeiten nicht den kompletten Studienzeitraum ab. So sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen systematisch verkürzt. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bis zu 18 Monate nach Krankheitsprogression erhoben. Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden lediglich bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe von Daratumumab im Interventionsarm und 36 Monate nach Studienbeginn oder Beginn einer nachfolgenden Therapie im Vergleichsarm erhoben. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

I 3.2.2 Charakteristika der Patientinnen und Patienten

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab N = 194	keine Intervention N = 196
AQULIA		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (11)	63 (11)
Geschlecht [w / m], %	51 / 49	53 / 47
Abstammung, n (%)		
weiß	161 (83)	162 (83)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (2)	7 (4)
asiatisch	18 (9)	13 (7)
weitere ^a	1 (< 1) ^b	5 (3) ^b
nicht berichtet	10 (5)	9 (5)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	14,8 (14,0) ^b	15,1 (15,6) ^b
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	165 (85)	160 (82)
1	29 (15)	36 (18)
Myelom-Typ gemäß Immunfixation oder Serum-FLC-Bestimmung, n (%)		
IgG	127 (65)	138 (70)
IgA	55 (28)	42 (21)
andere ^c	12 (6) ^b	16 (8) ^b
Serum M-Protein (g/dl), n (%)		
≤ 2	113 (58) ^b	109 (56) ^b
> 2 – < 3	47 (24)	47 (24)
≥ 3	34 (18)	40 (20)
prozentualer Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (Biopsie/Aspirat) ^d , n (%)		
< 10	1 (< 1)	0 (0)
≥ 10 – ≤ 20	124 (64)	102 (52)
> 20 – < 40	50 (26)	66 (34)
≥ 40	19 (10)	28 (14)
Verhältnis der Leichtketten im Serum (beteiligt/unbeteiligt), n (%)		
< 8	54 (28)	49 (25)
≥ 8 – ≤ 20	53 (27)	63 (32)
> 20	87 (45)	84 (43)
Risiko nach Mayo ^e , n (%)		
niedrig	45 (23)	34 (17)
mittel	77 (40)	76 (39)
hoch	72 (37)	86 (44)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Daratumumab N = 194	keine Intervention N = 196
Therapieabbruch, n (%)	66 (34) ^f	— ^g
Studienabbruch, n (%) ^h	30 (15 ^b)	51 (26)
a. eingeschlossen sind Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und andere b. eigene Berechnung, bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten c. andere Kategorien: IgD; Typ Kappa; Typ Lambda; biklonal; nur Serum FLC d. der höchste Plasmazell-Anteil aus dem Knochenmark (Biopsie/Aspirat) e. Mayo Risikokriterien: Serum-M-Protein > 2 g/dl, Verhältnis beteiligter und unbeteiligter freier Leichtketten > 20, BMPC > 20 %. 0 Risikofaktoren = niedriges Risiko, 1 Risikofaktor = mittleres Risiko, ≥ 2 Risikofaktoren = hohes Risiko f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventionsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (22 %), UEs (7 %). Darüber hinaus hat 1 Patientin / Patient der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. g. Abbruch der aktiven Überwachung: 116 (59 %) h. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rücknahme der Einwilligungserklärung (6 % vs. 12 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 15 [8 %] vs. Kontrollarm: 26 [13 %]). BMPC: Plasmazellbelastung des Knochenmarks; ECOG-PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; FLC: Freie Leichtketten; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgG: Immunglobulin G; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen der Studie AQUILA sind weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 62 bzw. 63 Jahre alt und überwiegend weiß (83 %). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem schwelenden multiplen Myelom des Subtyps IgA war im Interventionsarm höher (Intervention: 28 % vs. Vergleich: 21 %), wohingegen im Vergleichsarm der Anteil der Patientinnen und Patienten mit dem Subtyp IgG höher war (Intervention: 65 % vs. Vergleich: 70 %). Nach den Mayo Risikokriterien haben 23 % (Intervention) bzw. 17 % (Vergleich) ein niedriges, 40 % (Intervention) bzw. 39 % ein mittleres und 37 % (Intervention) bzw. 44 % (Vergleich) ein hohes Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms.

I 3.2.3 Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention

Studie	Daratumumab N = 194	Keine Intervention N = 196
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie / Endpunkt		
AQUILA		
Behandlungsdauer / aktive Überwachung [Monate]		
Median [Min; Max]	35,0 [0; 36,1]	25,9 [0,1; 36,0] ^a
Mittelwert (SD)	28,2 (10,9)	24,1 (12,1) ^a
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	65,9 [7; 76,6]	64,8 [0; 76,4]
Mittelwert (SD)	62,1 (12,0)	56,6 (18,4)
Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	50,8 [k. A.]	37,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	[k. A.]	[k. A.]
EQ-5D VAS		
Median [Min; Max]	51,1 [k. A.]	38,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	[k. A.]	[k. A.]
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	35,9 [k. A.]	26,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)	[k. A.]	[k. A.]
a. Angabe bezieht sich auf die Beobachtungsdauer bis zur Krankheitsprogression. b. berechnet mittels inverser Kaplan-Meier-Methode		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer in der Studie AQUILA ist im Interventionsarm mit ca. 35 Monaten deutlich länger als die entsprechende Beobachtungsdauer im Vergleichsarm mit ca. 26 Monaten.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Studienarmen vergleichbar (66 vs. 65 Monate). Die medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind im Interventionsarm rund 25 % länger als im Vergleichsarm.

I 3.2.4 Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehrsseitige Tabelle)

Studie Therapieregime ^a	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab N = 194	Keine Intervention N = 196
AQUILA		
1. Folgetherapie - Gesamtpopulation		
Gesamt	64 (33,0)	105 (53,6)
CD38-Antikörper ^c gesamt	16 (25,0 ^b)	35 (33,3 ^b)
1. Folgetherapie - ASZT geeignet		
Gesamt	23 (11,9)	41 (20,9)
Bortezomib-Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan	8 (34,8 ^b)	15 (36,6 ^b)
Bortezomib-Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan-Thalidomid	3 (13,0 ^b)	6 (14,6 ^b)
Bortezomib-Carfilzomib-Dexamethason-Isatuximab-Lenalidomid-Melphalan	2 (8,7 ^b)	0 (0 ^b)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan	1 (4,3 ^b)	5 (12,2 ^b)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan	1 (4,3 ^b)	4 (9,8 ^b)
CD38-Antikörper ^c gesamt	4 (17,4 ^b)	7 (17,1 ^b)
2. Folgetherapie – ASZT geeignet^d		
Gesamt	1 (0,5)	4 (2,0)
1. Folgetherapie - ASZT ungeeignet		
Gesamt	41 (21,1)	64 (32,7)
Bortezomib-Dexamethason-Lenalidomid	8 (19,5 ^b)	9 (14,1 ^b)
Dexamethason-Lenalidomid	5 (12,2 ^b)	7 (10,9 ^b)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	4 (9,8 ^b)	9 (14,1 ^b)
Bortezomib-Dexamethason-Thalidomid	4 (9,8 ^b)	1 (1,6 ^b)
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid	4 (9,8 ^b)	10 (15,6 ^b)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason- Lenalidomid	2 (4,9 ^b)	4 (6,3 ^b)
Bortezomib-Dexamethason	2 (4,9 ^b)	1 (1,6 ^b)
Daratumumab	2 (4,9 ^b) ^e	0 (0 ^b)
Carfilzomib-Dexamethason-Lenalidomid	1 (2,4 ^b)	2 (3,1 ^b)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan-Prednison	0 (0 ^b)	2 (3,1 ^b)
Bortezomib-Daratumumab-Melphalan-Prednison	0 (0 ^b)	3 (4,7 ^b)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapieregime ^a	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Daratumumab N = 194	Keine Intervention N = 196
Bortezomib-Dexamethason-Isatuximab-Lenalidomid	0 (0 ^b)	3 (4,7 ^b)
CD38-Antikörper ^c gesamt	12 (29,3 ^b)	28 (43,8 ^b)
2. Folgetherapie - ASZT ungeeignet		
Gesamt	17 (8,8)	29 (14,8)
Dexamethason-Lenalidomid	4 (23,5 ^b)	2 (6,9 ^b)
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid	0 (0 ^b)	5 (17,2 ^b)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason- Lenalidomid	0 (0 ^b)	2 (6,9 ^b)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason	0 (0 ^b)	8 (27,6 ^b)
Dexamethason-Ixazomib-Lenalidomid	2 (11,8 ^b)	0 (0 ^b)
CD38-Antikörper ^c gesamt	3 (17,6 ^b)	18 (62,1 ^b)
a. Alle Wirkstoffe, die der jeweiligen Therapielinie zugeordnet sind. In einigen Fällen wurden die Wirkstoffe in der Therapielinie sequentiell verabreicht. b. eigene Berechnung bezogen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie c. Daratumumab oder Isatuximab d. Keine der in dieser Patientengruppe eingesetzten 2. Folgetherapie erfüllte die angelegten Grenzwerte zur Darstellung (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm). e. Daratumumab-Monotherapie wurde fortgesetzt ASZT: autologe Stammzelltransplantation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm der Studie AQUILA sind die Leitlinienempfehlungen für das multiple Myelom. Gemäß den Empfehlungen der EHA / EMN von 2025 [10] sollte die Erstlinienbehandlung des multiplen Myeloms, unabhängig von der Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT), einen CD38-Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab) enthalten. Diese Empfehlungen decken sich weitestgehend mit den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) von 2024 [13].

In der Studie AQUILA gab es keine Einschränkungen bezüglich der Folgetherapie nach Entwicklung eines multiplen Myeloms. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts hatten 62 (32,0 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- und 100 (51,0 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein multiples Myelom entwickelt. 64 (33,0 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 105 (53,6 %) im Vergleichsarm erhielten mindestens 1 Folgetherapie (siehe Tabelle 11). Es wird daher davon ausgegangen, dass alle Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines multiplen Myeloms im Studienverlauf eine Folgetherapie erhielten.

Folgetherapien im Vergleichsarm

Gemäß den Empfehlungen der EHA / EMN-Leitlinie für Patientinnen und Patienten für die eine ASZT infrage kommt, sind 4-fach Kombinationstherapien unter Verwendung eines CD38-Antikörpers (Daratumumab oder Isatuximab) 1. Wahl in der Induktionstherapie vor einer ASZT. Bei Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT nicht infrage kommt, werden 3-fach und 4-fach Kombinationstherapien unter Verwendung von CD38-Antikörpern als 1. Wahl beschrieben. In der Studie AQUILA haben im Vergleichsarm 7 von 41 (17,1 %) Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT geeignet ist, eine Folgetherapie mit einem CD38-Antikörper erhalten. 28 von 64 (43,8 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine ASZT nicht geeignet ist, wurden mit einem CD38-Antikörper im Rahmen der 1. Folgetherapie behandelt. Insgesamt wurden im Vergleichsarm somit nur 33,3 % der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie für das multiple Myelom erhalten haben, entsprechend der Empfehlungen mit einem CD38-Antikörper behandelt.

Der pU legt ebenfalls Angaben zu allen weiteren Linien der antineoplastischen Folgetherapien vor. Hier zeigt sich, dass in späteren Therapielinien weitere 26 Patientinnen und Patienten (18 [ASZT ungeeignet] und 2 [ASZT geeignet] in 2. Therapielinie und 6 ab 3. Therapielinie) im Vergleichsarm mit CD38-Antikörpern behandelt wurden. Zusammen mit den Angaben zur Erstlinientherapie ergibt sich somit eine maximale Anzahl von 61 (58 %) Patientinnen und Patienten, die unabhängig von der Therapielinie eine Folgetherapie mit CD38-Antikörpern erhalten haben.

Folgetherapien im Interventionsarm

Da das schwelende multiple Myelom derzeit gemäß Leitlinie lediglich überwacht, jedoch nicht behandelt wird, existieren keine Empfehlungen für eine Folgetherapie nach Entwicklung eines multiplen Myeloms unter einer Daratumumab-Monotherapie. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten 3-fach und 4-fach Kombinationen als Folgetherapien. Die häufigsten Erstlinientherapien waren für Patientinnen und Patienten für die eine ASZT infrage kommt, Bortezomib-Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan (34,8 %) und Bortezomib-Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan-Thalidomid (13,0 %). Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, für die eine ASZT nicht infrage kommt erhielten in der Erstlinie am häufigsten Bortezomib-Dexamethason-Lenalidomid (19,5 %) und Dexamethason-Lenalidomid (12,2 %). Eine Therapie mit CD38-Antikörper in der Erstlinie erhielten trotz der bereits erfolgten Behandlung des schwelenden multiplen Myeloms mit Daratumumab insgesamt 16 von 64 (25 %) Patientinnen und Patienten.

Bewertung der eingesetzten Folgetherapien

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nach der Entwicklung eines multiplen Myeloms im Studienverlauf entspricht bei einem Großteil der Patientinnen und 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 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 3.2.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
AQUILA	ja	ja	nein	nein	nein	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

I 3.2.6 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht grundsätzlich die Ergebnisse der Studie AQUILA als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar an. Dies begründet er damit, dass ein Viertel der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Westeuropa oder der USA eingeschlossen wurden und knapp 80 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer weißer Abstammung seien. Darüber hinaus lägen für die Studie AQUILA keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden.

Gemäß den Kriterien des Studienprotokolls seien in der Studie AQUILA Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom eingeschlossen worden, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms hätten. Diese Studienpopulation sei auch in der Fachinformation von Daratumumab für die Zulassung in diesem Anwendungsgebiet zugrunde gelegt. Nach Start der Studie AQUILA im Jahr 2017 hätten sich die Mayo Risikokriterien für die Definition von Patientinnen und Patienten mit einem schwelenden multiplen Myelom, die ein hohes Risiko haben, ein multiples Myelom zu entwickeln, zunehmend in der Literatur etabliert. Deswegen seien für die Studie AQUILA zusätzlich Ergebnisse für die Subgruppe Mayo Risikokriterien ausgewertet worden. Diese Ergebnisse seien konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studie AQUILA. Demnach seien die Ergebnisse der Studie AQUILA auch hinsichtlich der Hochrisiko-Definition auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE-Grad] ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUES	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^b
AQUILA	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): 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), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs). c. Daten aufgrund inadäquater Folgetherapien nicht interpretierbar; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.4 und I 4.1 d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgender Fließtext CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala								

Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund inadäquater Folgetherapien nicht interpretierbar

Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten einer Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst. Damit ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist daher eine adäquate leitliniengerechte Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten der Erkrankung notwendig. Wie im Abschnitt I 3.2.4 beschrieben, werden die Mängel bei der Verabreichung der Folgetherapien als gravierend eingeschätzt.

Der beobachtete Effekt zum Endpunkte Gesamtüberleben ist zwar statistisch signifikant (Hazard Ratio [HR]: 0,52; 95 %-Konfidenzintervall: [0,27; 0,98]; siehe I Anhang D), jedoch zeigt

sich anhand der oberen Konfidenzintervallgrenze nur ein Effekt von geringem Ausmaß. Vor dem Hintergrund der inadäquaten Folgetherapien im Vergleichsarm bleibt unklar, ob tatsächlich ein Vorteil für Daratumumab im Endpunkt Gesamtüberleben vorliegt. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden daher als nicht interpretierbar eingeschätzt und nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt in Modul 4 B für den EORTC QLQ-C30 Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bzw. Verbesserung und zur Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). 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. Für das Verfahren der Nutzenbewertung sind für EORTC-Fragebogen nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen [19]. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Studie AQUILA wurden patientenberichtete Endpunkte während der Behandlung bzw. der aktiven Überwachung zum Screening, zu Woche 12, zu Woche 24, zu Woche 60, danach 1-mal pro Jahr und zum Therapieende bzw. zum Ende der aktiven Überwachung erhoben. Für Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsprogression fanden bis Studienende jährliche Erhebungen im Rahmen der Nachbeobachtung statt. Nach Krankheitsprogression wurden die patientenberichteten Endpunkte zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression, und in der Folge zu Monat 3, 6, 12 und 18 nach der Krankheitsprogression erhoben. Ab Amendment 6 vom 23.09.2024 fand eine Erhebung nur noch zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression, und in der Folge zu Monat 3 und 6 nach Krankheitsprogression statt. Das Erhebungsintervall der patientenberichteten Endpunkte hängt somit vom Verlaufsparemeter Krankheitsprogression ab. Die häufigeren Erhebungen nach Krankheitsprogression erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Veränderungen (z. B. in der Symptomatik) bei Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsprogression zu beobachten. Dies kann in den Behandlungsarmen bei einer potenziell gleichzeitig auftretenden Veränderung in den patientenberichteten Endpunkten dazu führen, dass eine solche Veränderung im Behandlungsarm mit früherem Eintritt der Krankheitsprogression zu einem früheren Zeitpunkt erfasst wird. Die Wahrscheinlichkeit eine Veränderung zu beobachten, ist somit im Behandlungsarm mit früheren Progressionsereignissen (in diesem Fall der Vergleichsarm) erhöht. In der vorliegenden Datensituation lässt sich aus die Kaplan-Meier-Kurven jedoch ableiten, dass die unterschiedlichen Erhebungsintervalle in Abhängigkeit vom Progressionsereignis für die beobachteten Effekte nicht maßgeblich sind (siehe I Anhang C). Die Auswertungen für die Zeit

bis zur ersten Verschlechterung können daher zur Nutzenbewertung herangezogen werden, dieser Aspekt wird jedoch beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial berücksichtigt.

Die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen und zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung wurden post hoc für das vorliegende Dossier erstellt. Zu den Auswertungen zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung fehlen Angaben zur genauen Operationalisierung. So ist beispielsweise unklar über wie viele Folgeerhebungen 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.

EORTC Quality of Life Questionnaire – multiple Myeloma 20 (QLQ-MY20)

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.

Abbruch wegen UEs

In der Studie AQUILA wurde Abbrüche wegen UEs nur im Interventionsarm erhoben. Da im Vergleichsarm keine Intervention verabreicht wurde, kann in diesem Arm auch kein Therapieabbruch erfolgen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	spezifische UEs ^b
AQUILA	N	_ ^c	H ^{d, e, f, g}	H ^{d, e, f, g}	H ^{d, e, f, g}	H ^e	H ^e	_ ^h	H ^{e, i}

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): 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), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs).

c. Daten aufgrund inadäquater Folgetherapien nicht interpretierbar; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.4 und I 4.1

d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen

f. aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien

g. unterschiedliche Erhebungsintervalle in der Nachbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression gegenüber Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsprogression; siehe Abschnitt I 4.1

h. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1

i. bei nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden UEs fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 3.2.4 und I 4.1).

Für alle Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen

Nachbeobachtungen zwischen den Studienarmen. Ein weiterer Aspekt für ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ergibt sich für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik (EORTC QLQ-C30), des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und der nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UEs aus dem offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung. Zusätzlich wurden die Endpunkte der Symptomatik (EORTC QLQ-C30), des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) unter inadäquaten Folgetherapien beobachtet (siehe Abschnitt I 3.2.4) und die Erhebungsintervalle in der Nachbeobachtung waren zwischen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression und Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsprogression unterschiedlich (siehe Abschnitt I 4.1). Dies sind 2 weitere Aspekte, die ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse begründen.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Daratumumab mit keiner Intervention bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang C und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und schwere UEs in I Anhang B dargestellt. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind ergänzend in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehreseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab		keine Intervention		Daratumumab vs. keine Intervention
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AQUILA					
Mortalität					
Gesamtüberleben					keine geeigneten Daten ^b
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^c)					
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
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
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 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^d)					
EQ-5D VAS	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					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^e)					
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
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

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab		keine Intervention		Daratumumab vs. keine Intervention
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
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
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					
UEs (ergänzend dargestellt)	193	0,13 [0,07; 0,26] 187 (96,9)	196	3,68 [2,89; 5,06] 162 (82,7)	–
SUEs	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 UEs ^f	193	36,93 [35,74; n. b.] 78 (40,4)	196	n. e. 60 (30,6)	1,33 [0,94; 1,86]; 0,102
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten ^g		
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

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Daratumumab		keine Intervention		Daratumumab vs. keine Intervention
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
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. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 c. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). d. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). e. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 g. UE, die zum Therapieabbruch führen, werden nur im Interventionsarm erfasst. Im Interventionsarm brachen 11 (5,7 %) Patientinnen und Patienten die Therapie wegen UEs ab. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

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

Schmerzen und Dyspnoe

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

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Risiko nach den Mayo Kriterien für die Entwicklung eines multiplen Myeloms vor (siehe Tabelle 16). Für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko nach den Mayo Risikokriterien ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Risiko nach den Mayo Risikokriterien ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Risiko nach den Mayo Risikokriterien für diesen Endpunkt nicht belegt.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Tabelle 16). Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von < 65 Jahre ergibt sich ein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion

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

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

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

Nebenwirkungen

SUEs

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

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Tabelle 16). Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu

beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Frauen in diesem Endpunkt nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

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

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Tabelle 16). Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Männer in diesem Endpunkt nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

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)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang C.4 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Daratumumab vs. keine Intervention (mehreseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab		keine Intervention		Daratumumab vs. keine Intervention	
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Merkmal Subgruppe		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
AQUILA						
Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung^b)						
Risiko nach Mayo Kriterien						
niedrig	45	n. e. [26,38; n. b.] 17 (37,8)	34	n. e. 5 (14,7)	2,63 [0,97; 7,15]	0,058
mittel	77	68,24 [50,17; n. b.] 25 (32,5)	76	67,68 [51,28; n. b.] 25 (32,9)	0,88 [0,51; 1,54]	0,666
hoch	72	67,71 [49,41; n. b.] 23 (31,9)	86	33,15 [19,78; n. b.] 35 (40,7)	0,47 [0,28; 0,81]	0,007
Gesamt					Interaktion ^c :	0,026
Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung^b)						
Alter						
< 65 Jahre	106	n. e. [61,57; n. b.] 28 (26,4)	98	49,71 [24,87; n. b.] 39 (39,8)	0,45 [0,27; 0,73]	0,001
≥ 65 Jahre	88	36,24 [19,88; n. b.] 43 (48,9)	98	60,68 [33,25; n. b.] 35 (35,7)	1,37 [0,88; 2,15]	0,164
Gesamt					Interaktion ^c :	< 0,001
schwere UEs^d						
Geschlecht						
männlich	95	30,16 [13,93; n. b.] 49 (51,6)	93	n. e. [33,08; n. b.] 28 (30,1)	1,93 [1,21; 3,08]	0,006
weiblich	98	n. e. 29 (29,6)	103	n. e. 32 (31,1)	0,87 [0,53; 1,44]	0,592
Gesamt					Interaktion ^c :	0,022
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)						
Geschlecht						
männlich	95	n. e. [21,26; n. b.] 36 (37,9)	93	n. e. 24 (25,8)	1,62 [0,96; 2,72]	0,069
weiblich	98	23,06 [7,03; n. b.] 49 (50,0)	103	n. e. 17 (16,5)	3,89 [2,23; 6,78]	< 0,001
Gesamt					Interaktion ^c :	0,026

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Daratumumab vs. keine Intervention (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Daratumumab		keine Intervention		Daratumumab vs. keine Intervention	
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Merkmal Subgruppe		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
a. berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variable ohne Stratifizierungsfaktor. b. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). c. p-Wert für den Interaktionsterm mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Interaktionsterm Behandlung $\times$ Subgruppenmerkmal berechnet d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidity

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Risiko nach den Mayo Kriterien für die Entwicklung eines multiplen Myeloms vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko nach den Mayo Risikokriterien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko nach den Mayo Risikokriterien ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Risiko nach den Mayo Risikokriterien zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Risiko nach den Mayo Risikokriterien für diesen Endpunkt nicht belegt.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von < 65 Jahre zeigt

sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)

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

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik

Für die Endpunkte zur Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte zur Symptomatik werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab vs. keine Intervention Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	10,22 vs. 13,73 HR: 0,88 [0,69; 1,13] p = 0,321	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen Risiko nach Mayo Kriterien niedrig	n. e. vs. n. e. HR: 2,63 [0,97; 7,15] p = 0,058	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
mittel	68,24 vs. 67,68 HR: 0,88 [0,51; 1,54] p = 0,666	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
hoch	67,71 vs. 33,15 HR: 0,47 [0,28; 0,81] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen	25,23 vs. 14,72 HR: 0,73 [0,57; 0,95] p = 0,020	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Dyspnoe	60,72 vs. 31,11 HR: 0,71 [0,53; 0,97] p = 0,031	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab vs. keine Intervention Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schlaflosigkeit	35,48 vs. 26,51 HR: 0,91 [0,69; 1,21] p = 0,509	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust Alter < 65 Jahre	n. e. vs. 49,71 HR: 0,45 [0,27; 0,73] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KIo < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	36,24 vs. 60,68 HR: 1,37 [0,88; 2,15] p = 0,164	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	63,77 vs. 49,51 HR: 0,85 [0,62; 1,16] p = 0,309	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. 50,63 HR: 0,94 [0,68; 1,31] p = 0,723	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)		
EQ-5D VAS	60,85 vs. 55,20 HR: 0,83 [0,61; 1,14] p = 0,256	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)		
globaler Gesundheitsstatus	29,37 vs. 18,96 HR: 0,76 [0,58; 0,99] p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KIo < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
körperliche Funktion	41,76 vs. 30,69 0,83 [0,63; 1,10] p = 0,190	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	19,25 vs. 20,47 HR: 0,89 [0,68; 1,15] p = 0,365	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab vs. keine Intervention Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
emotionale Funktion	53,95 vs. 29,77 HR: 0,69 [0,51; 0,92] p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
kognitive Funktion	50,76 vs. 28,09 HR: 0,77 [0,57; 1,02] p = 0,070	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	49,81 vs. 38,80 HR: 0,87 [0,65; 1,16]; p = 0,338	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. 1,47 [0,97; 2,22] p = 0,071	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs Geschlecht männlich	30,16 vs. n. e. HR: 1,93 [1,21; 3,08] HR: 0,52 [0,32; 0,83] ^e p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ oder $KI_o < 0,75$, Risiko < 5% höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
weiblich	n. e. vs. n. e. HR: 0,87 [0,53; 1,44] p = 0,592	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs)	4,96 vs. n. e. HR: 3,40 [2,48; 4,67] HR: 0,29 [0,21; 0,40] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab vs. keine Intervention Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	10,88 vs. n. e. HR: 3,10 [2,23; 4,29] HR: 0,32 [0,23; 0,45] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Nervensystems (UEs)	32,89 vs. n. e. HR: 2,73 [1,90; 3,92] HR: 0,37 [0,26; 0,53] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) Geschlecht männlich	n. e. vs. n. e. HR: 1,62 [0,96; 2,72] p = 0,069	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weiblich	23,06 vs. n. e. HR: 3,89 [2,23; 6,78] HR: 0,26 [0,15; 0,45] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,48 [2,73; 7,33] HR: 0,22 [0,14; 0,37] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schlaflosigkeit (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 9,48 [3,75; 23,97] HR: 0,11 [0,04; 0,27] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Daratumumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Daratumumab vs. keine Intervention Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gefäßerkrankungen (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,35 [1,43; 3,85] HR: 0,43 [0,26; 0,70] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,61 [1,46; 8,95] HR: 0,28 [0,11; 0,68] ^e p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schweres UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,71 [1,74; 7,93] HR: 0,27 [0,13; 0,57] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. siehe Abschnitt I 4.1 d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Daratumumab im Vergleich zu beobachtenden Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Übelkeit und Erbrechen: ▫ Risiko nach Mayo Kriterien(hoch) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Appetitverlust: ▫ Alter (< 65 Jahre) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ globaler Gesundheitsstatus: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ emotionale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs ▫ Geschlecht (männlich) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs) ▫ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) ▫ Erkrankungen des Nervensystems (UEs) ▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) - Geschlecht (weiblich) ▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) ▫ Schlaflosigkeit (UE) ▫ Gefäßerkrankungen (UEs) ▫ Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs)
UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

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

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

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Janssen-Cilag International. Fachinformation DARZALEX 1 800 mg Injektionslösung. 07.2025.
3. Janssen Research & Development. A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma; study 54767414SMM3001; Primary Analysis Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
4. Janssen - Cilag International. A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma [online]. 2025 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507143-11-00>.
5. Janssen Research Development. A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma [online]. 2025 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03301220>.
6. Janssen-Cilag International. A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma [online]. [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16.
7. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409029>.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol / dbb 2014; 15(12): e538-e548. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70442-5).
9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.

10. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2025; 22(9): 680-700. <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>.
11. 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>.
12. European Medicines Agency. Darzalex; Assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0077 [online]. 2025 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-004077-ii-0077-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
13. Kortüm M, Auner HW, Bassermann F et al. Multiples Myelom [online]. 2024 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) [online]. 2020 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) [online]. 2022 [Zugriff: 24.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/744/>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) [online]. 2024 [Zugriff: 24.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1020/>.
17. Shanmugam SP, Awwad A. Daratumumab for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2025; 393(6): 616-617. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2507790>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) [online]. 2019 [Zugriff: 24.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/>.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wie ist bei der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umzugehen? [online]. [Zugriff: 17.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/fags/#wie-ist-bei-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umzugehen>.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Smoldering Multiple Myeloma OR Asymptomatic Multiple Myeloma OR Early Stage Multiple Myeloma OR Smoldering Multiple Myeloma OR SMM)[Condition/disease] AND daratumumab OR humax-CD38 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(daratumumab* OR humax-CD38 OR humaxCD38 OR (humax CD38)) AND (SMM OR (Myeloma* AND (Smoldering OR Asymptomatic OR (Early Stage) OR Smoldering)))

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
daratumumab [Contain all of these terms] AND SMM, Smoldering Multiple Myeloma, Asymptomatic Multiple Myeloma, Early Stage Multiple Myeloma, Smoldering Multiple Myeloma [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1).

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab N = 193	keine Intervention N = 196
AQUILA		
Gesamtrate UEs	187 (96,9)	162 (82,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	154 (79,8)	88 (44,9)
Infektion der oberen Atemwege	58 (30,1)	15 (7,7)
Nasopharyngitis	49 (25,4)	23 (11,7)
Pneumonie	22 (11,4)	10 (5,1)
Sinusitis	17 (8,8)	5 (2,6)
COVID-19	16 (8,3)	10 (5,1)
Bronchitis	13 (6,7)	5 (2,6)
Harnwegsinfektion	12 (6,2)	11 (5,6)
Grippe	10 (5,2)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	126 (65,3)	57 (29,1)
Ermüdung	66 (34,2)	26 (13,3)
Fieber	33 (17,1)	6 (3,1)
Erythem an der Injektionsstelle	31 (16,1)	0 (0) ^c
Ödem peripher	20 (10,4)	3 (1,5)
Asthenie	18 (9,3)	15 (7,7)
Grippeähnliche Erkrankung	17 (8,8)	7 (3,6)
Brustkorbbeschwerden	10 (5,2)	2 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	121 (62,7)	89 (45,4)
Arthralgie	52 (26,9)	35 (17,9)
Rückenschmerzen	46 (23,8)	38 (19,4)
Schmerz in einer Extremität	28 (14,5)	15 (7,7)
Myalgie	20 (10,4)	9 (4,6)
Muskelspasmen	12 (6,2)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	119 (61,7)	52 (26,5)
Diarrhö	53 (27,5)	10 (5,1)
Übelkeit	37 (19,2)	9 (4,6)
Abdominalschmerz	18 (9,3)	12 (6,1)
Obstipation	18 (9,3)	8 (4,1)
Erbrechen	16 (8,3)	7 (3,6)
Schmerzen Oberbauch	12 (6,2)	0 (0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	12 (6,2)	2 (1,0)
Dyspepsie	10 (5,2)	2 (1,0)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab N = 193	keine Intervention N = 196
Erkrankungen des Nervensystems	94 (48,7)	43 (21,9)
Kopfschmerz	35 (18,1)	13 (6,6)
Schwindelgefühl	19 (9,8)	9 (4,6)
Parästhesie	17 (8,8)	8 (4,1)
Periphere sensorische Neuropathie	16 (8,3)	3 (1,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	85 (44,0)	41 (20,9)
Husten	33 (17,1)	12 (6,1)
Dyspnoe	29 (15,0)	10 (5,1)
Nasenverstopfung	18 (9,3)	3 (1,5)
Schmerzen im Oropharynx	16 (8,3)	3 (1,5)
Rhinorrhoe	11 (5,7)	2 (1,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	77 (39,9)	20 (10,2)
Erythem	17 (8,8)	0 (0)
Pruritus	17 (8,8)	1 (0,5)
Ausschlag	16 (8,3)	1 (0,5)
Alopezie	10 (5,2)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	68 (35,2)	16 (8,2)
Schlaflosigkeit	43 (22,3)	5 (2,6)
Angst	14 (7,3)	7 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	59 (30,6)	44 (22,4)
Sturz	11 (5,7)	12 (6,1)
Kontusion	10 (5,2)	3 (1,5)
Gefäßerkrankungen	51 (26,4)	23 (11,7)
Hypertonie	20 (10,4)	19 (9,7)
Hitzegefühl	10 (5,2)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43 (22,3)	21 (10,7)
Augenerkrankungen	37 (19,2)	23 (11,7)
Katarakt	11 (5,7)	6 (3,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (17,1)	27 (13,8)
Neutropenie	13 (6,7)	5 (2,6)
Anämie	9 (4,7)	19 (9,7)
Untersuchungen	30 (15,5)	11 (5,6)
Herzerkrankungen	28 (14,5)	12 (6,1)
Palpitationen	13 (6,7)	1 (0,5)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab N = 193	keine Intervention N = 196
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	24 (12,4)	15 (7,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	24 (12,4)	20 (10,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (10,9)	6 (3,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20 (10,4)	13 (6,6)
a Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. PT-Erythem an der Injektionsstelle werden im Kontrollarm nicht erhoben. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention

Studie SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab N = 193	keine Intervention N = 196
AQUILA		
Gesamtrate SUEs	56 (29,0)	38 (19,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (16,6)	10 (5,1)
a Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorgan-klasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Daratumumab N = 193	keine Intervention N = 196
AQUILA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	78 (40,4)	60 (30,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (16,6)	9 (4,6)
Gefäßerkrankungen	12 (6,2)	9 (4,6)
Hypertonie	11 (5,7)	9 (4,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (5,7)	6 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (5,2)	6 (3,1)
a Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System-organklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang C.1 Morbidität

I Anhang C.1.1 Symptomatik

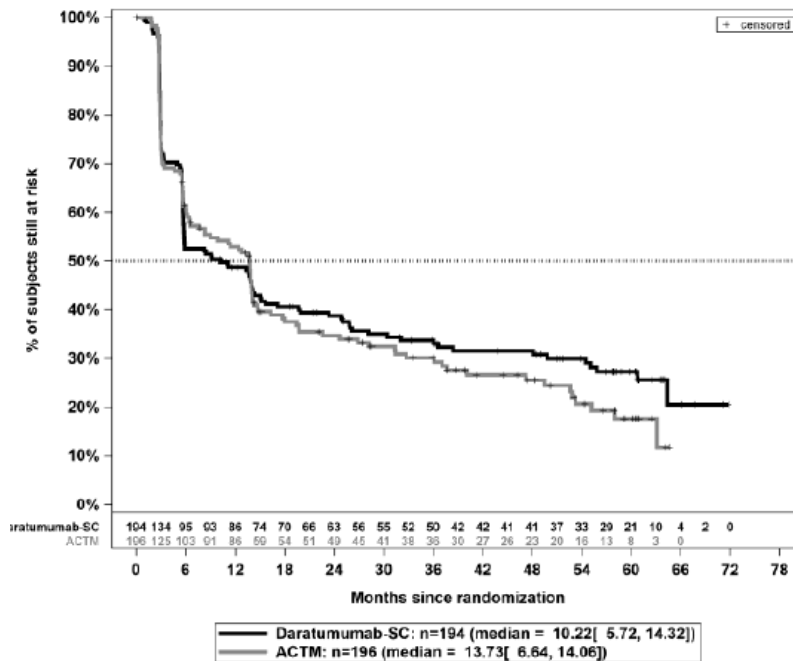


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

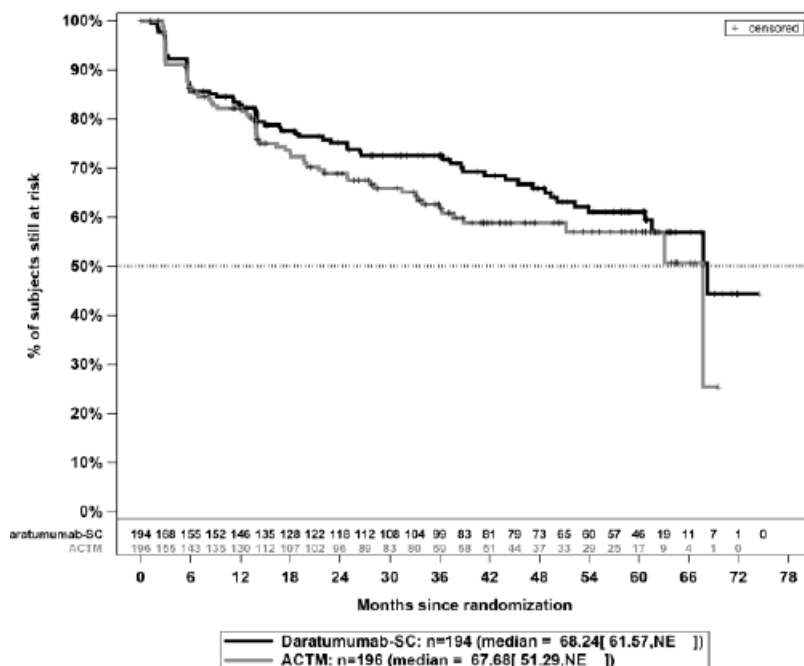


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

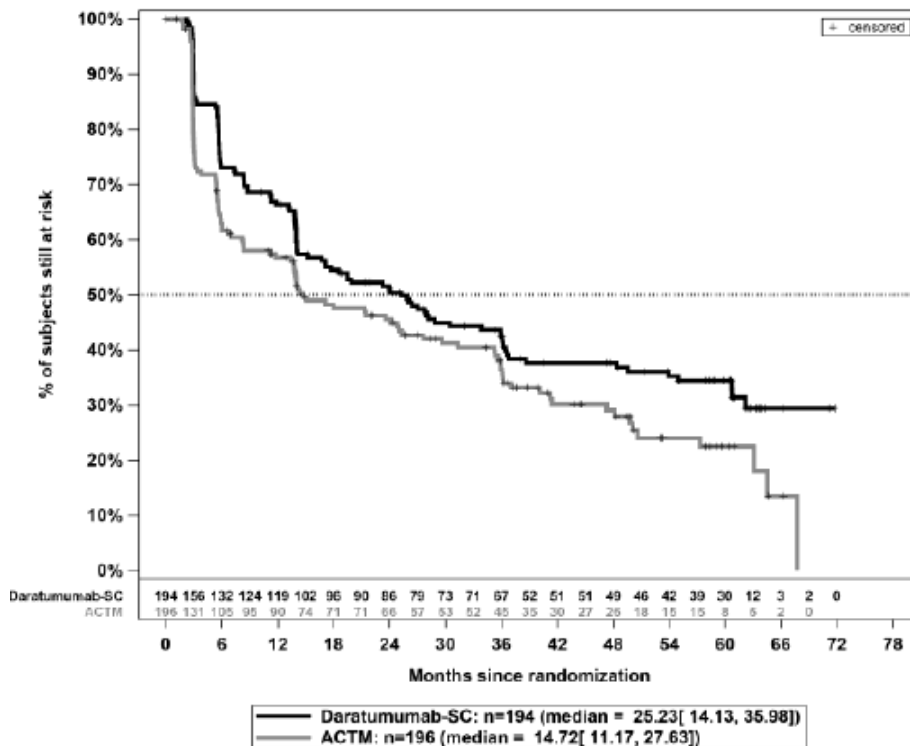


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

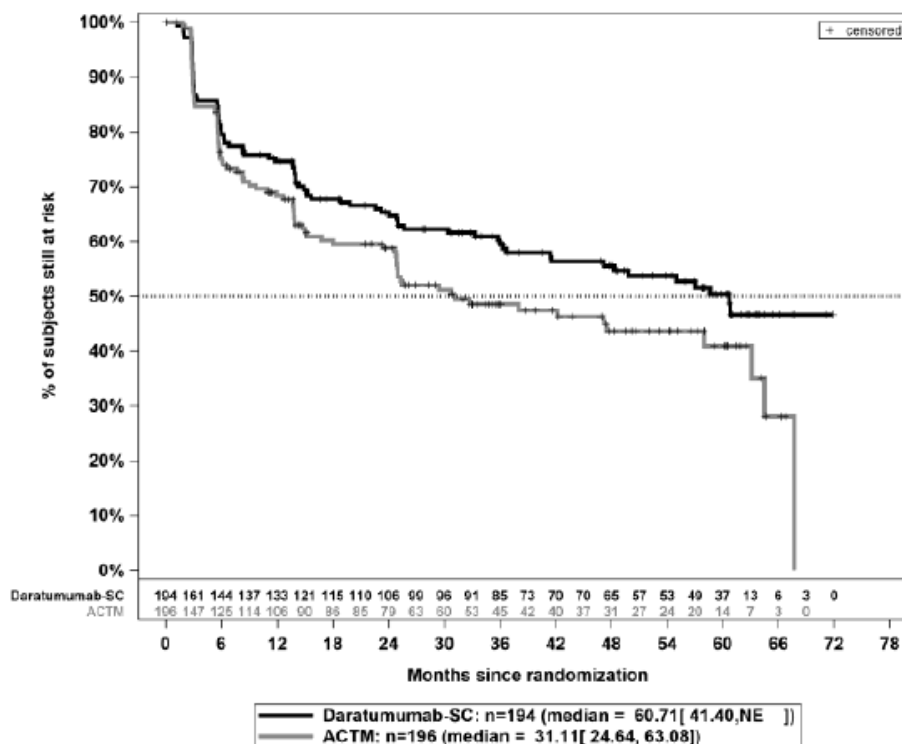


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dispnöe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

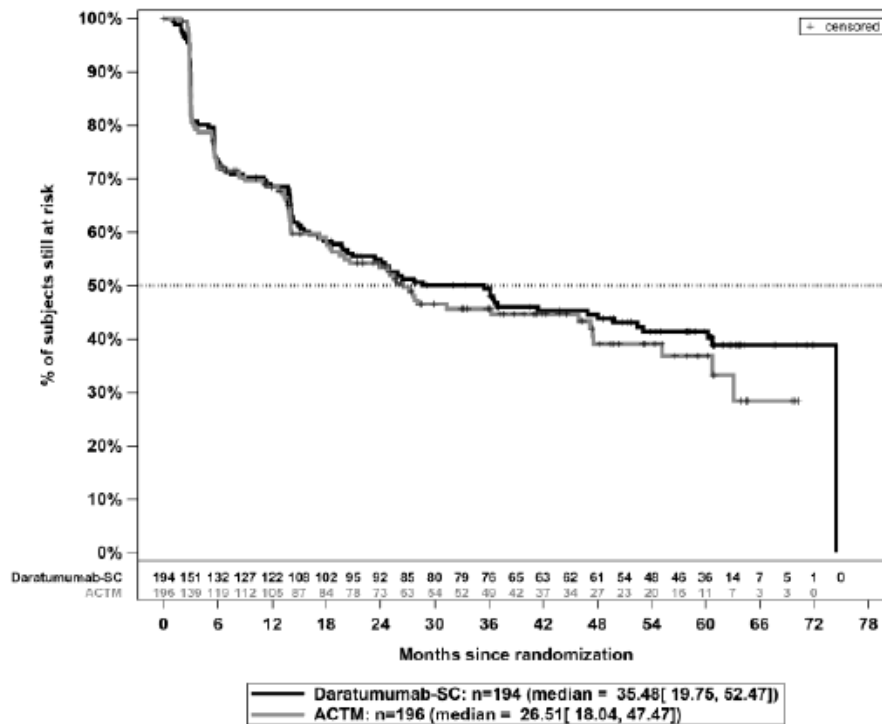


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

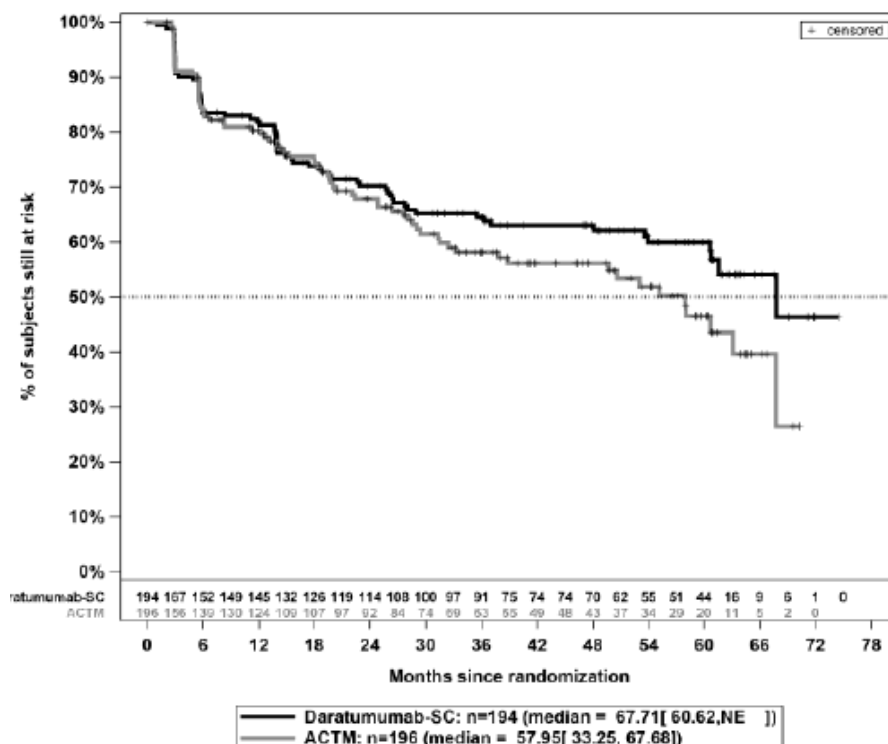


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

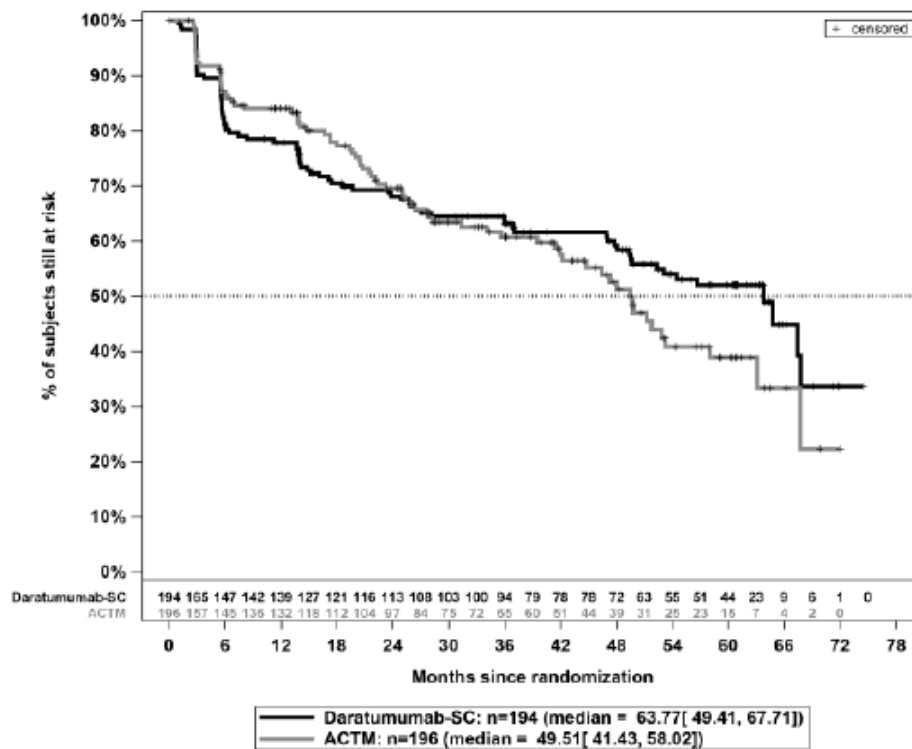


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

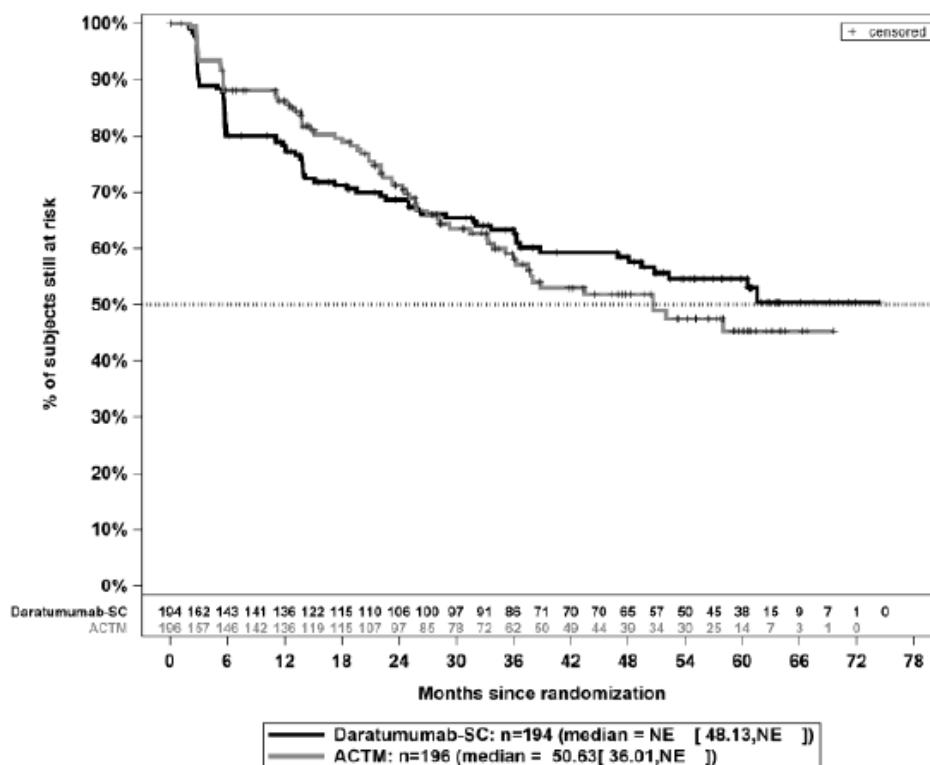


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

I Anhang C.1.2 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

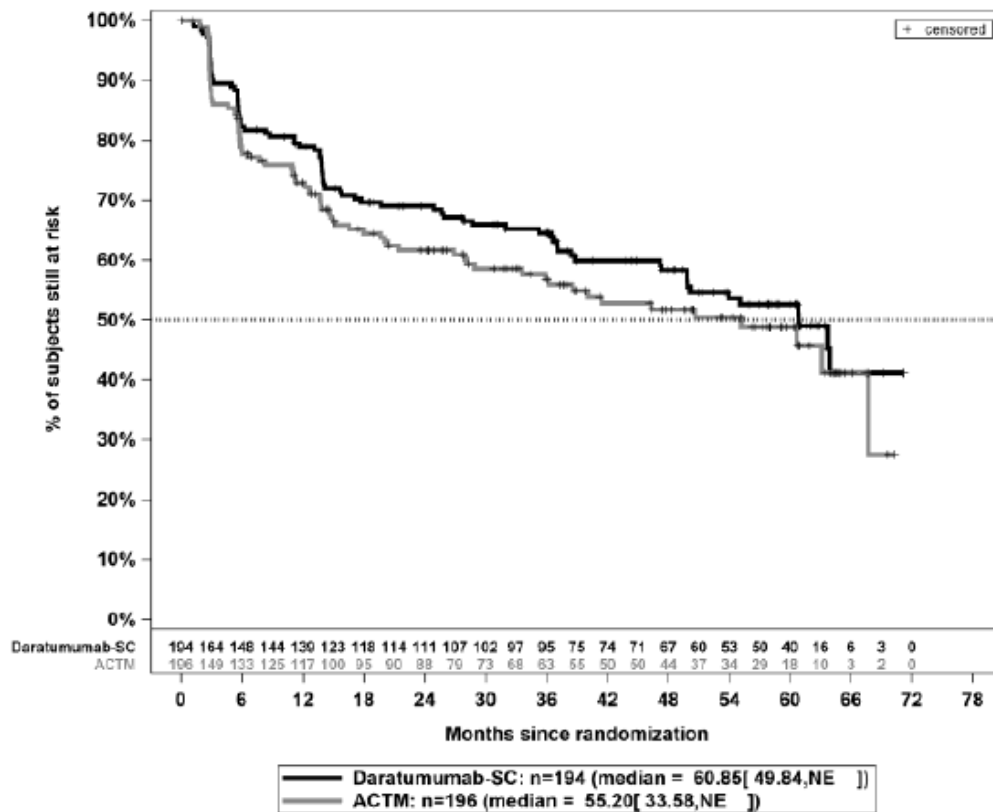


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

I Anhang C.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

I Anhang C.2.1 EORTC QLQ-C30

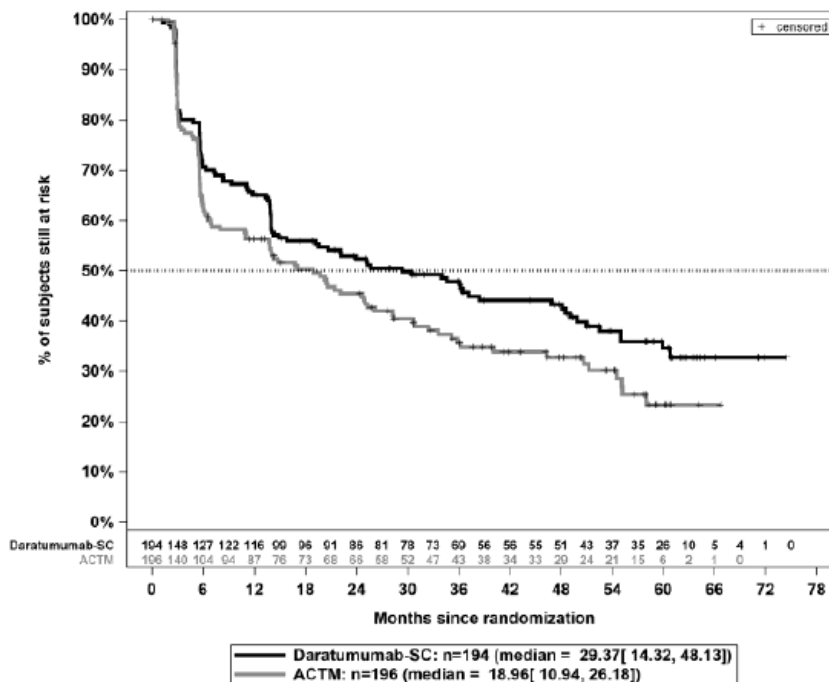


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

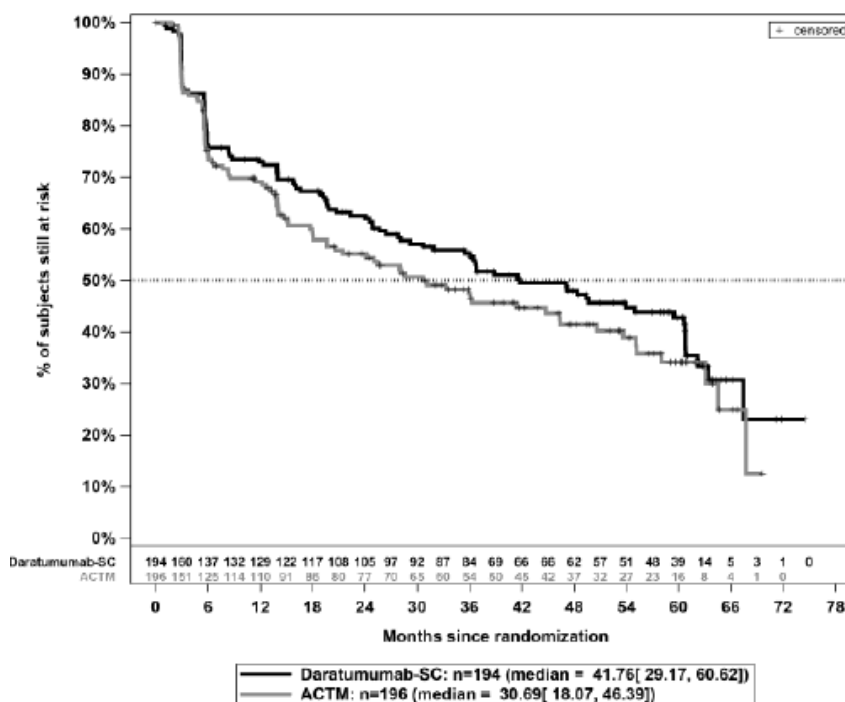


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

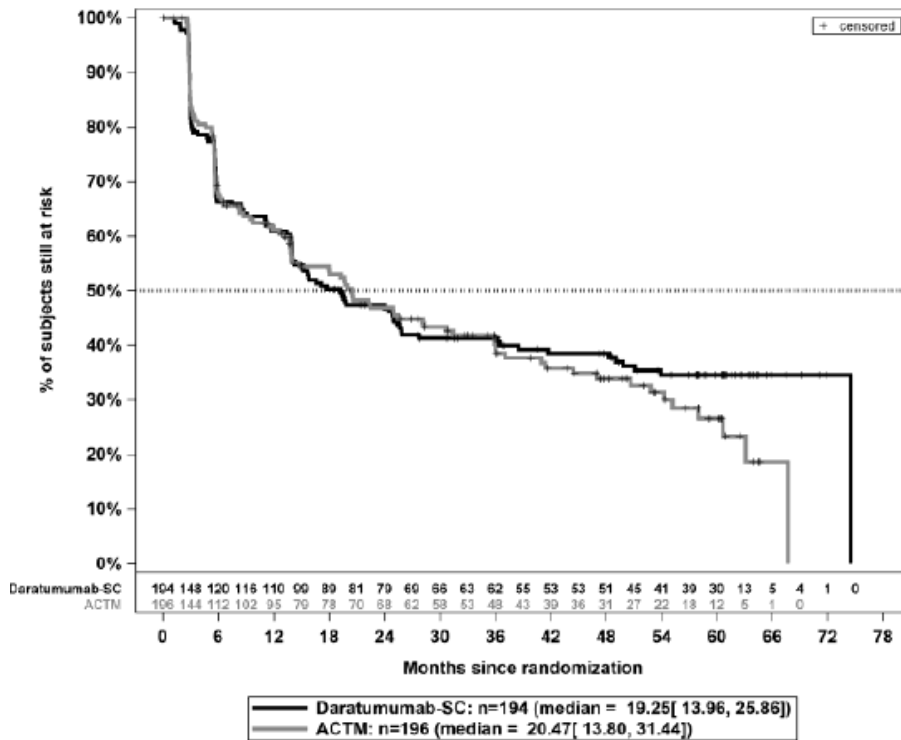


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

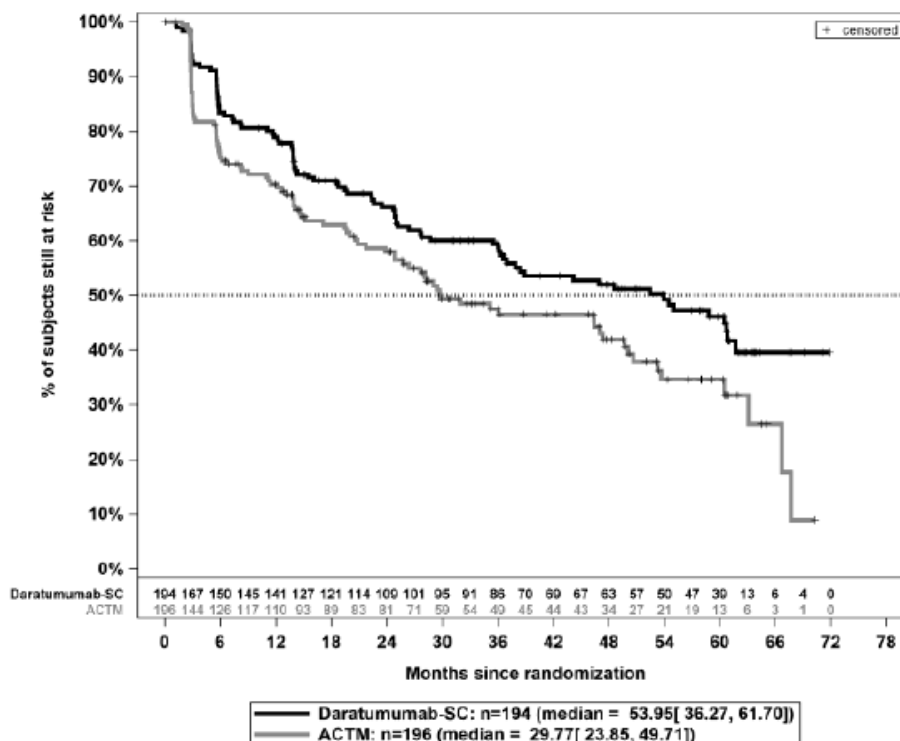


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

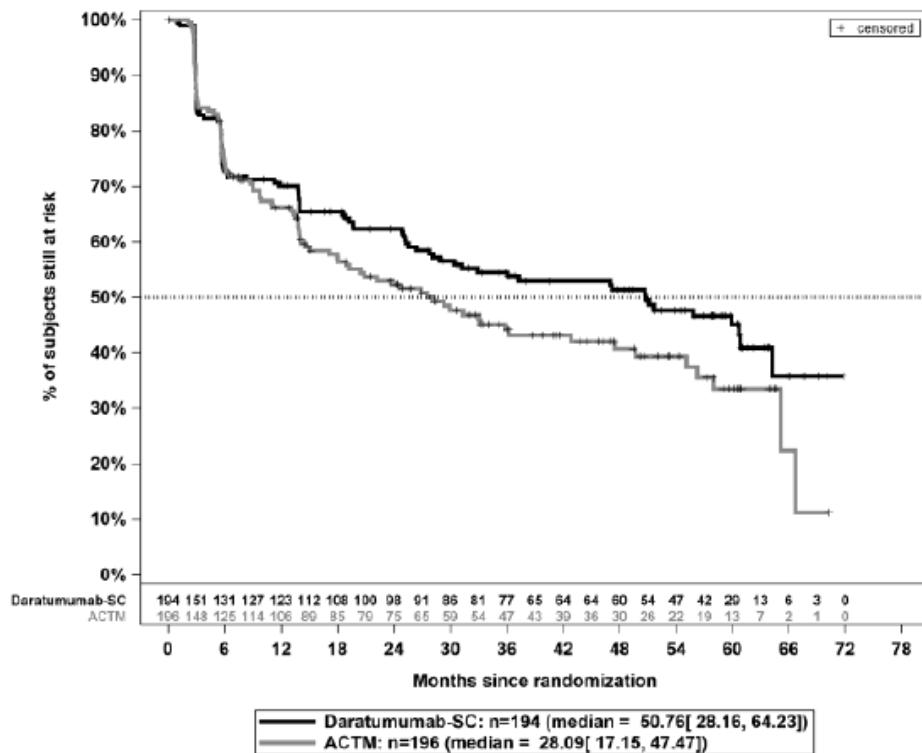


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

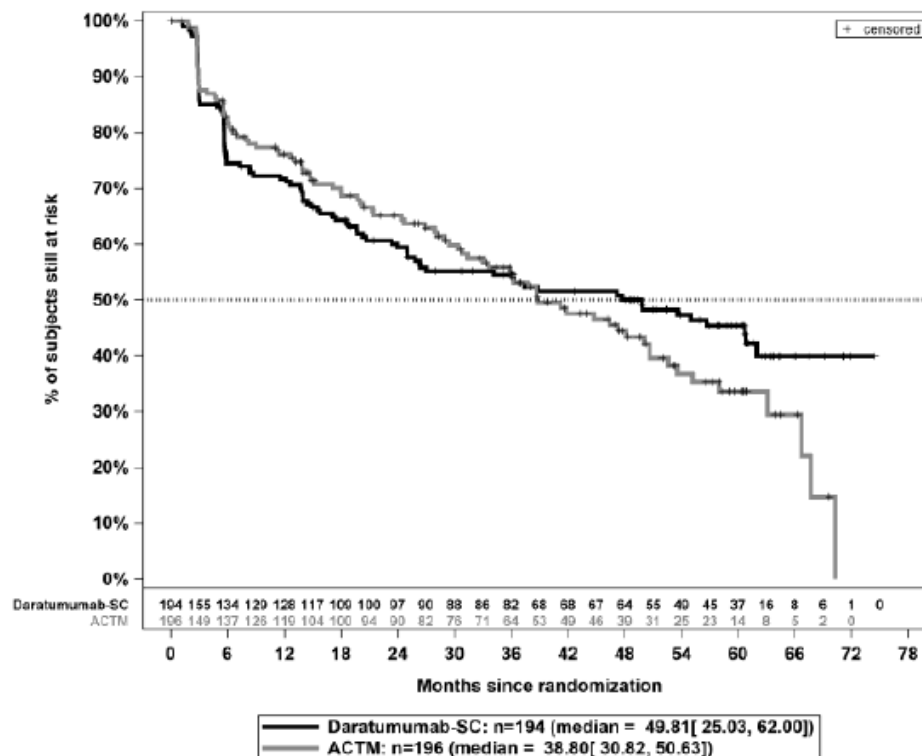


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

I Anhang C.3 Nebenwirkungen

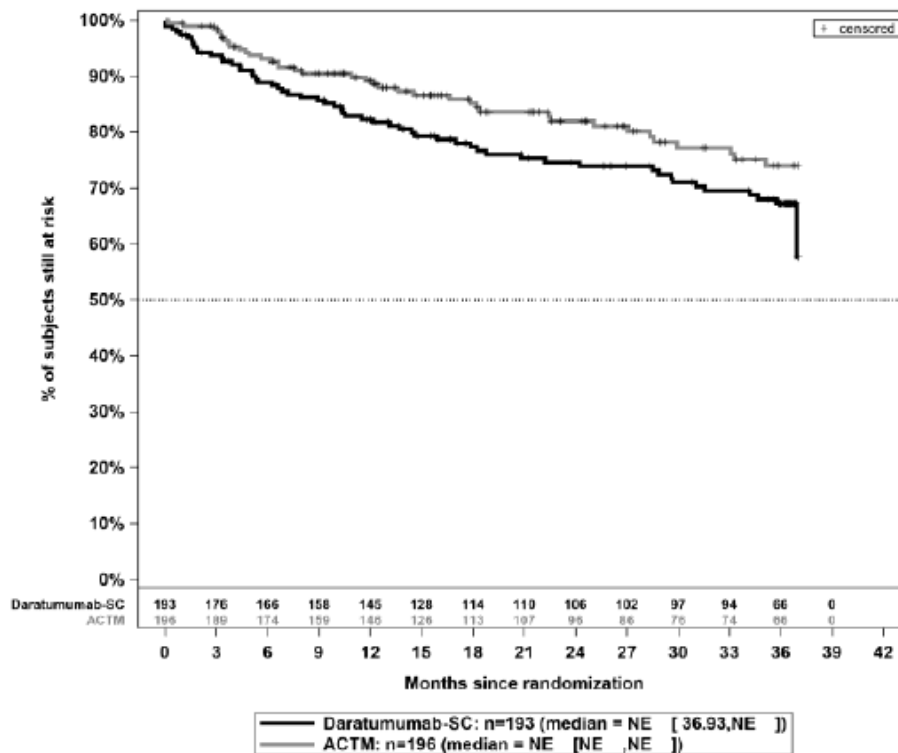


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

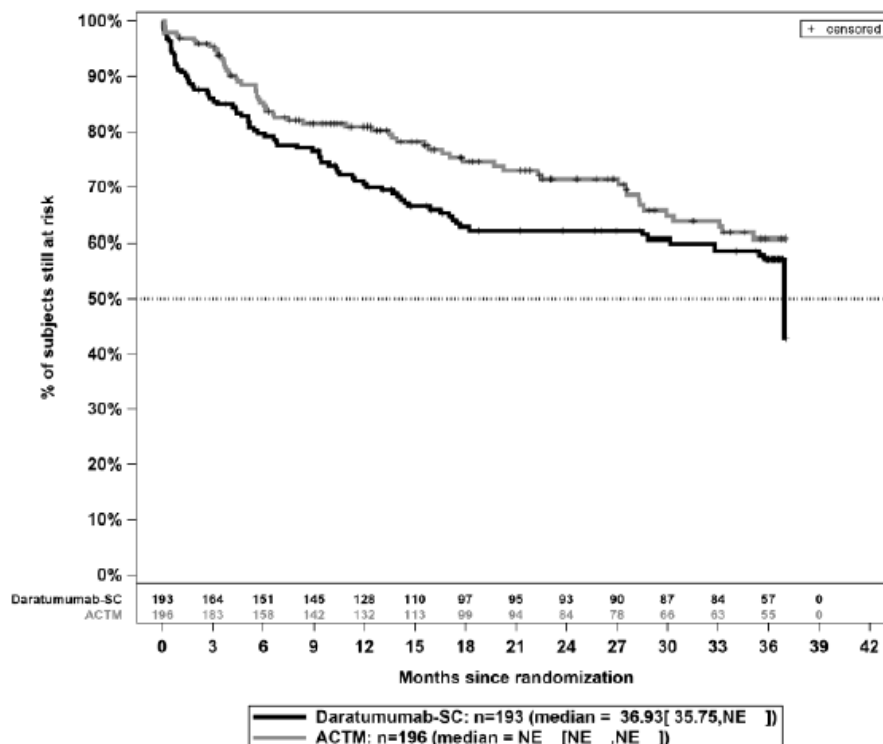


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

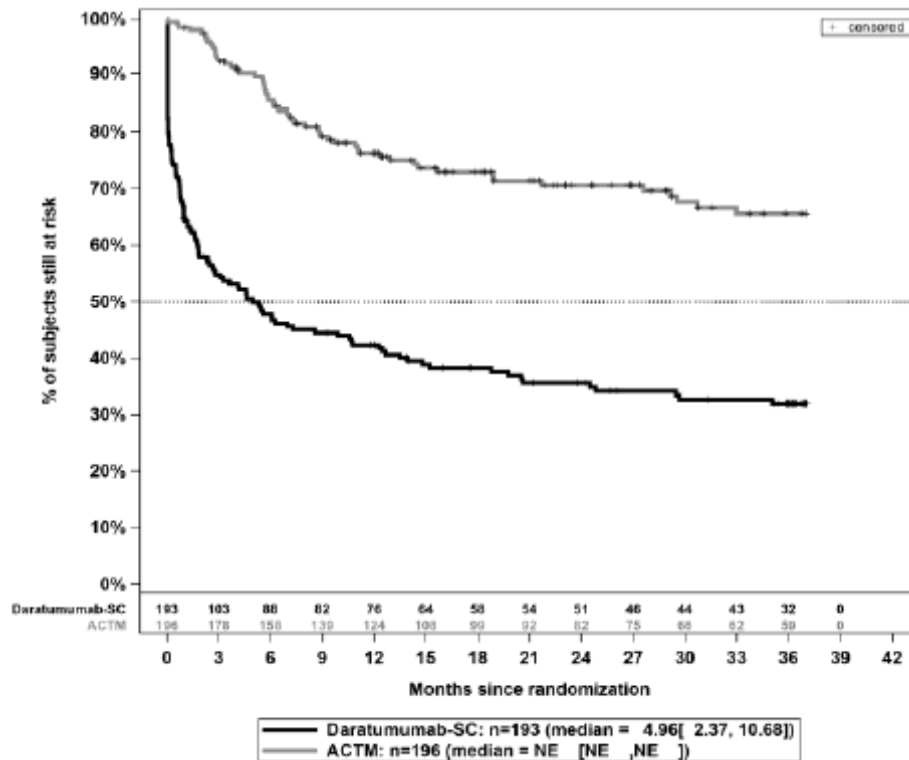


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

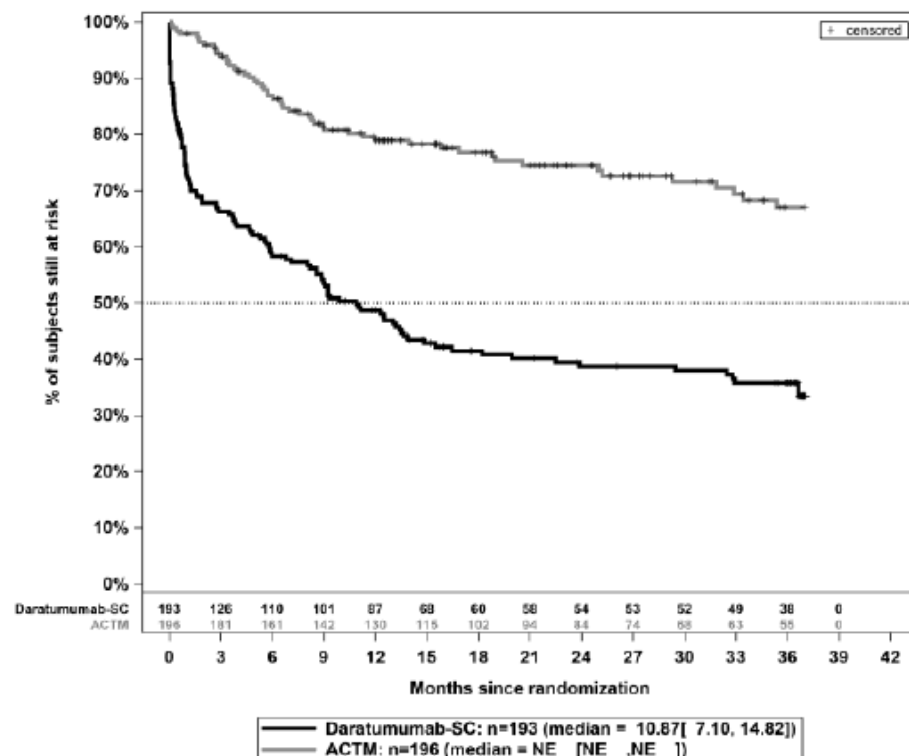


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

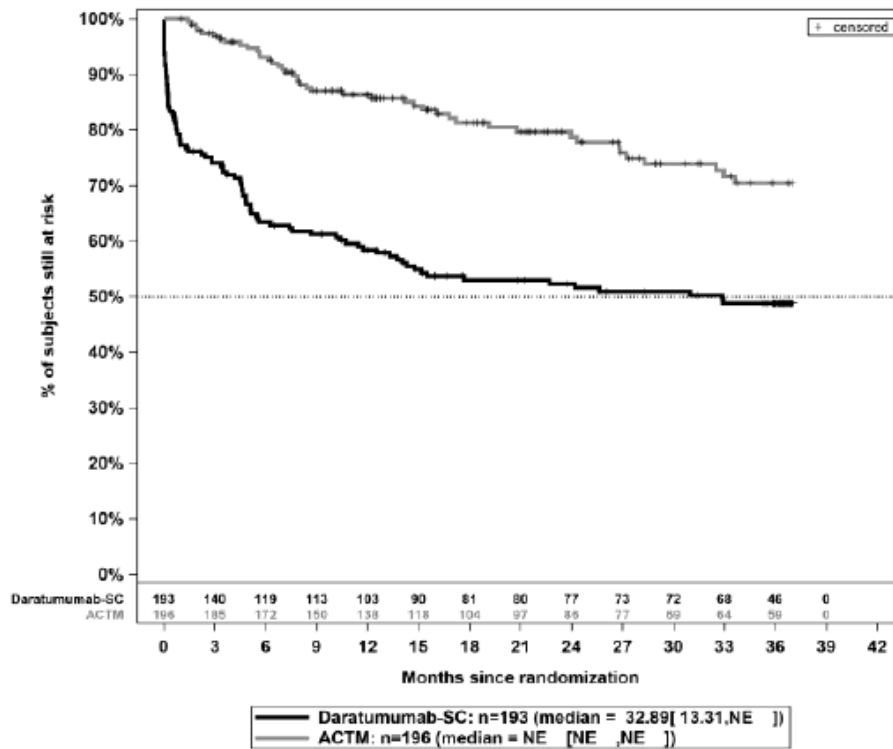


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

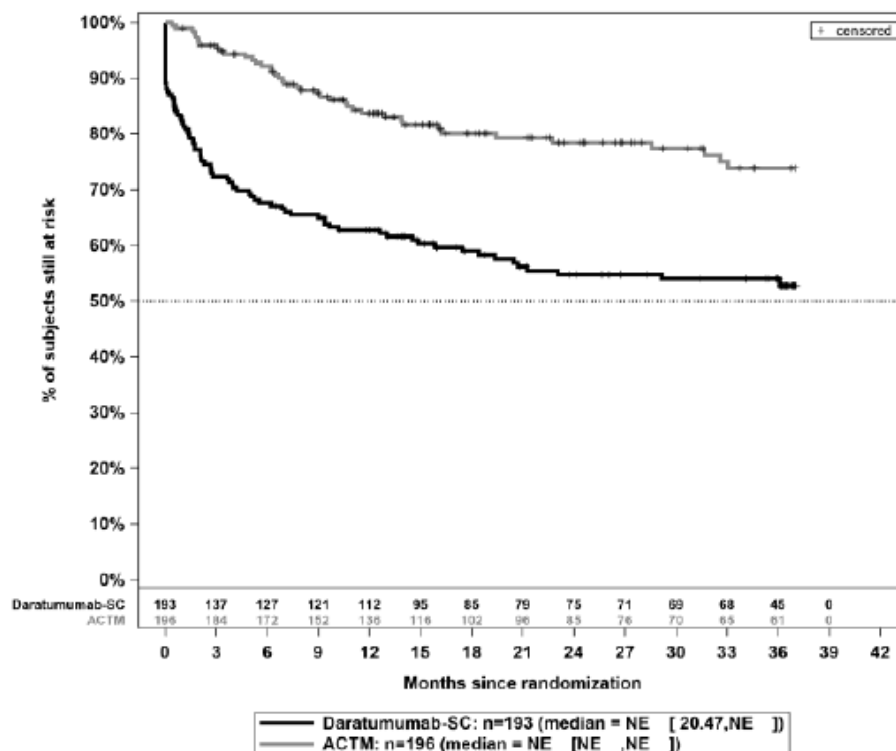


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

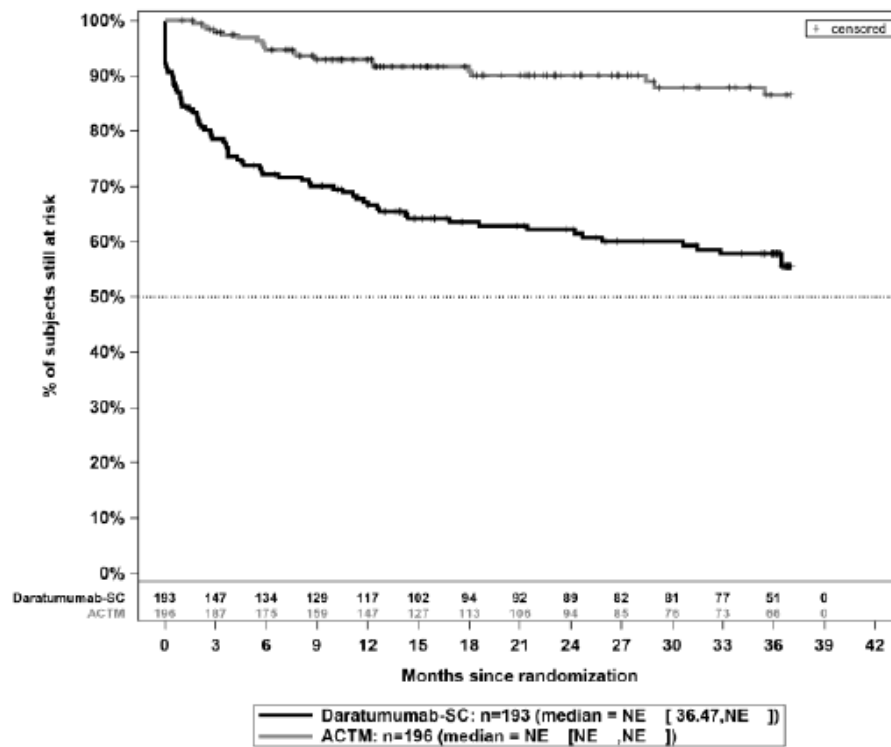


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

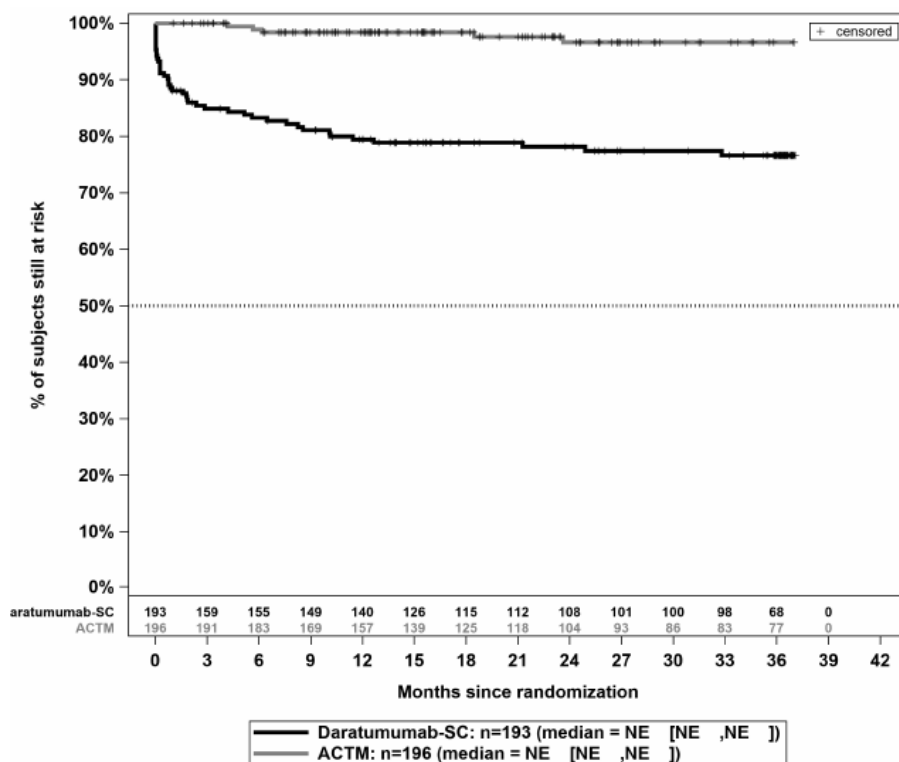


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (PT, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

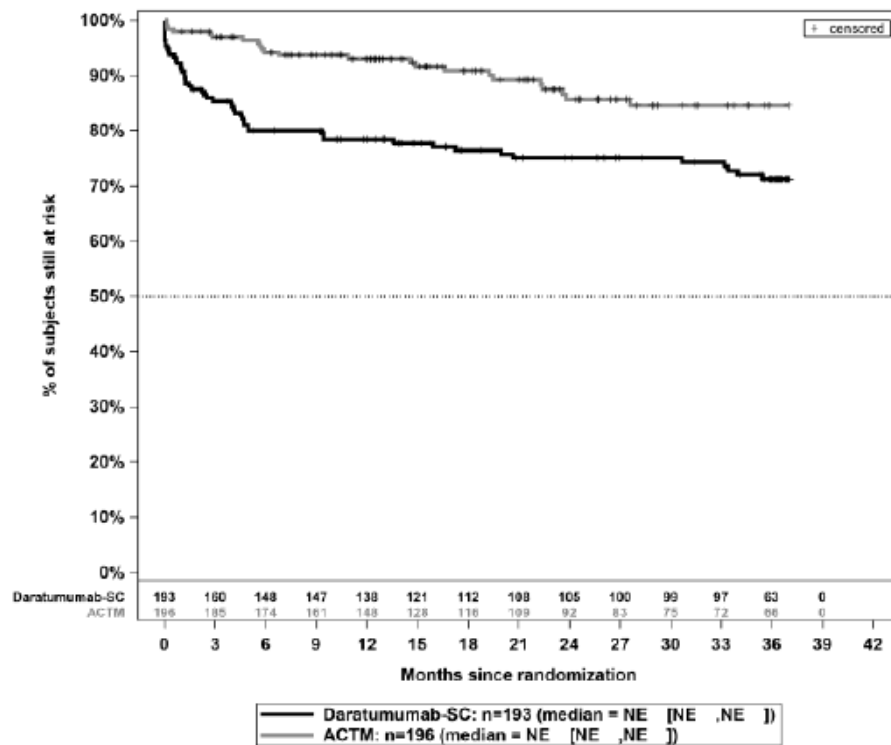


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

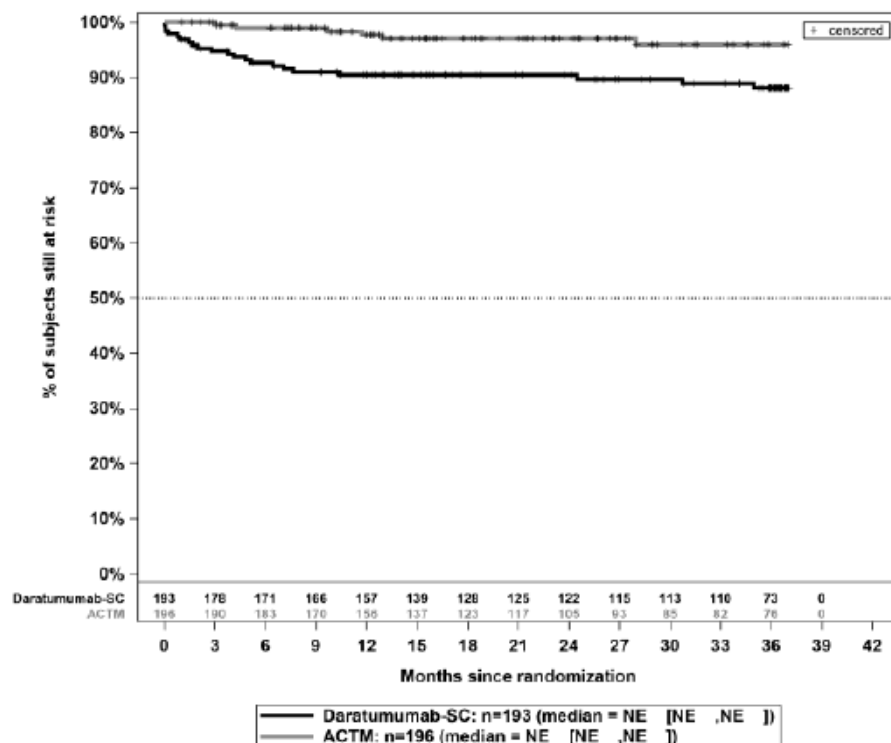


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

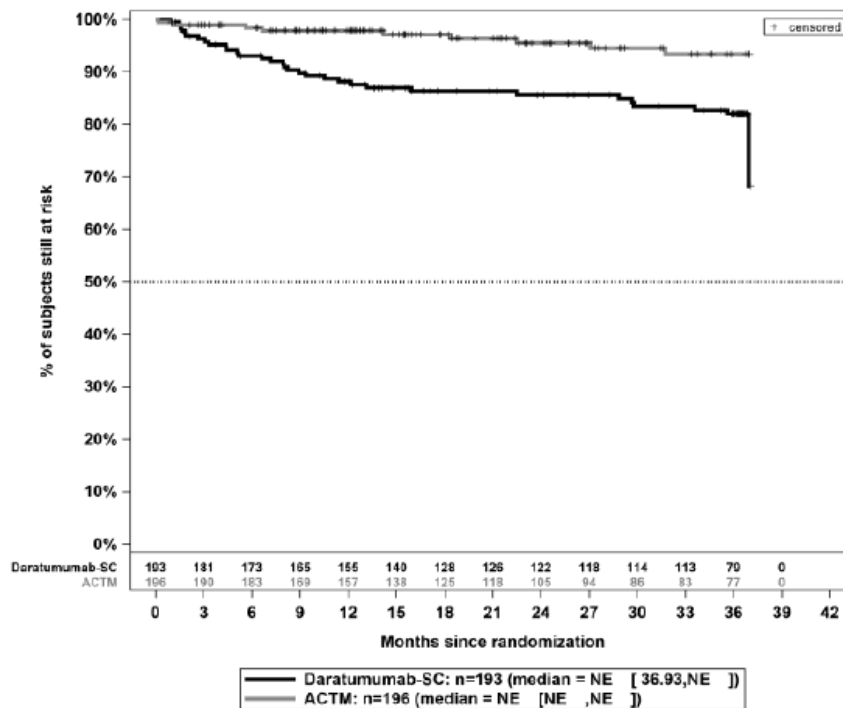


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

I Anhang C.4 Subgruppen

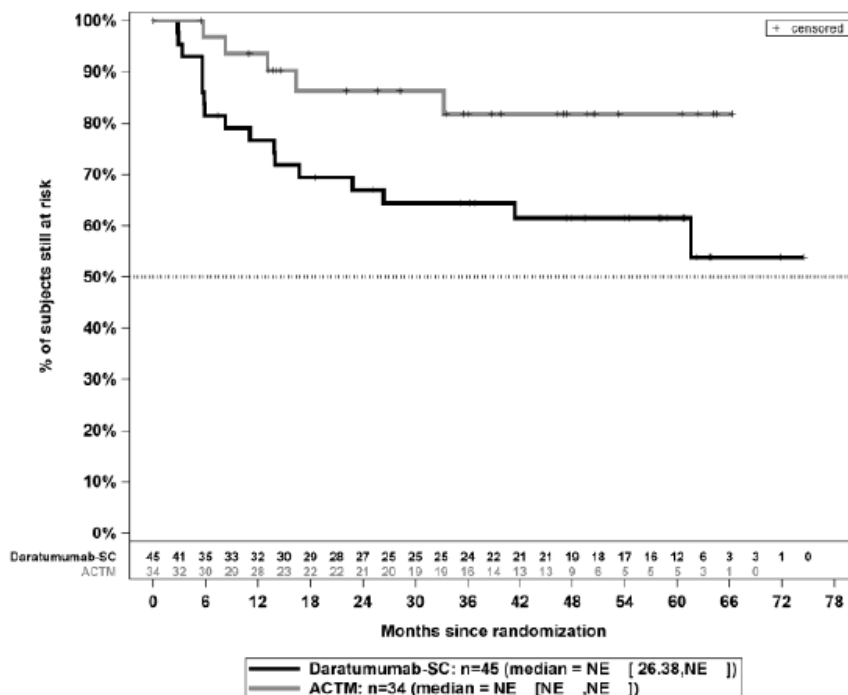


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung), Subgruppe: Risiko nach Mayo: niedrig (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

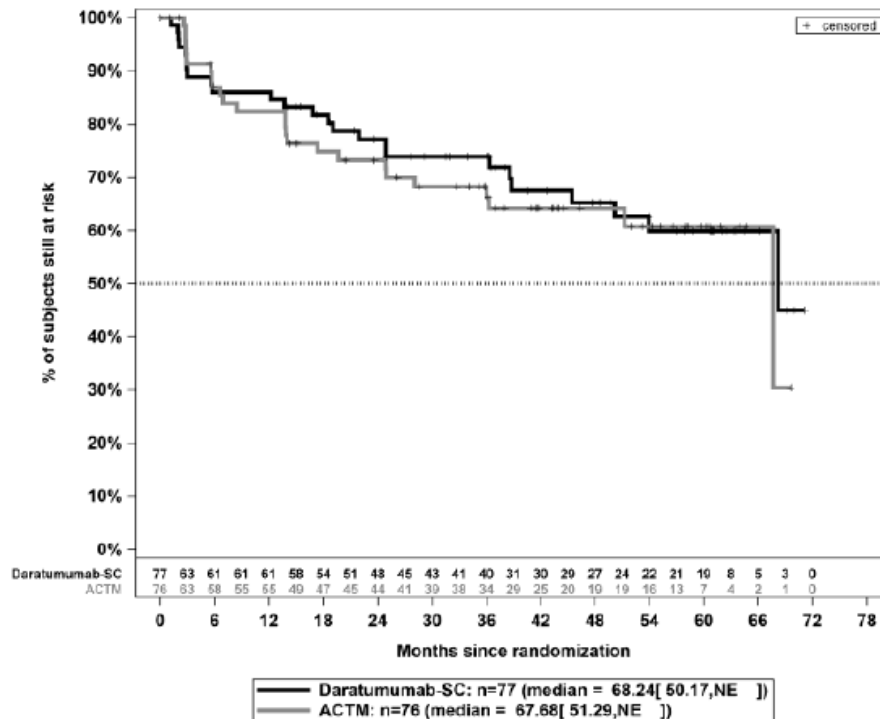


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung), Subgruppe: Risiko nach Mayo: mittel (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

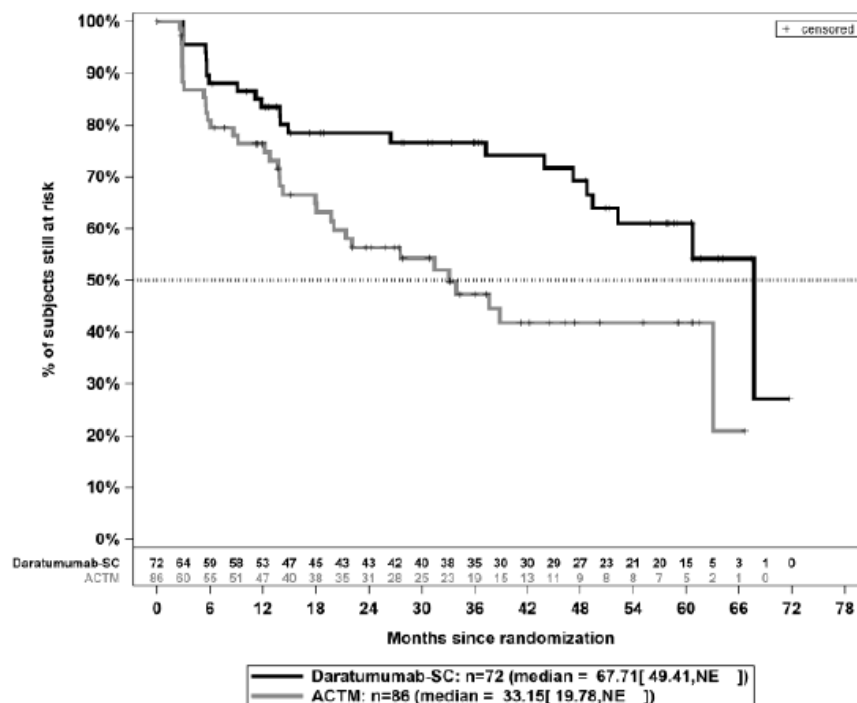


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung), Subgruppe: Risiko nach Mayo: hoch (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

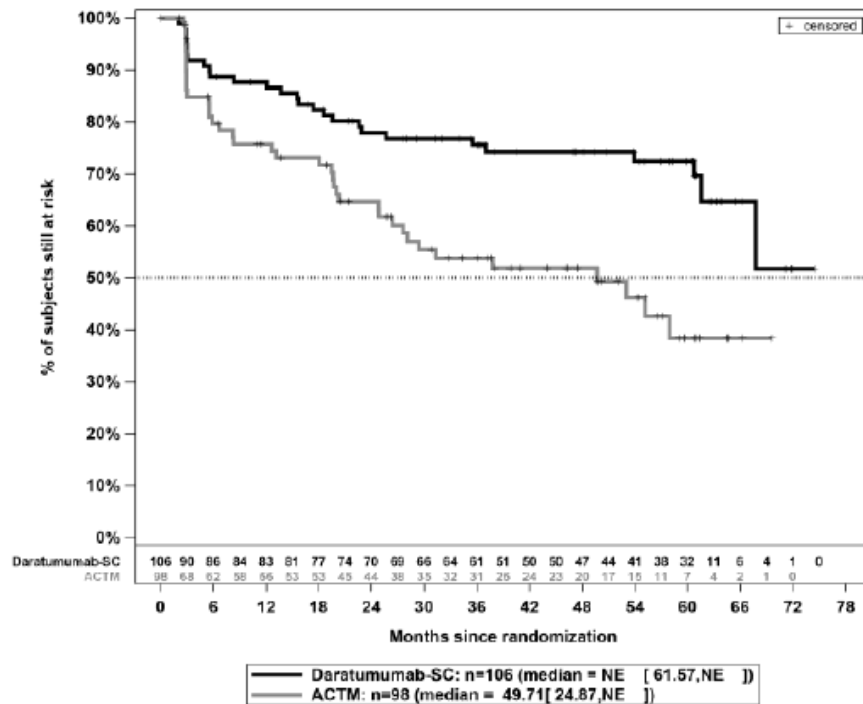


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung), Subgruppe Alter: < 65 Jahre (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

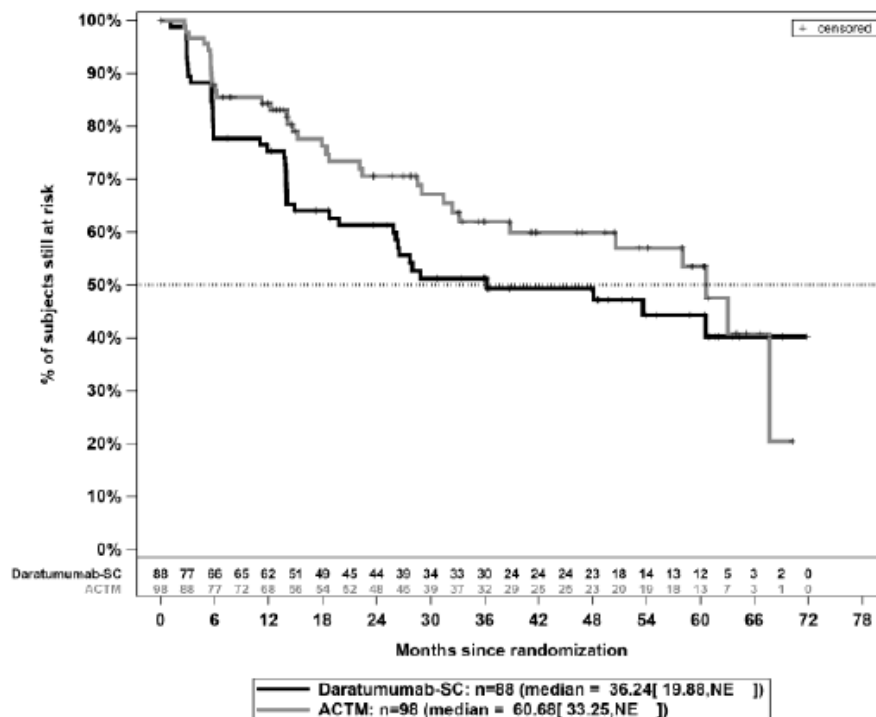


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung), Subgruppe Alter: ≥ 65 Jahre (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

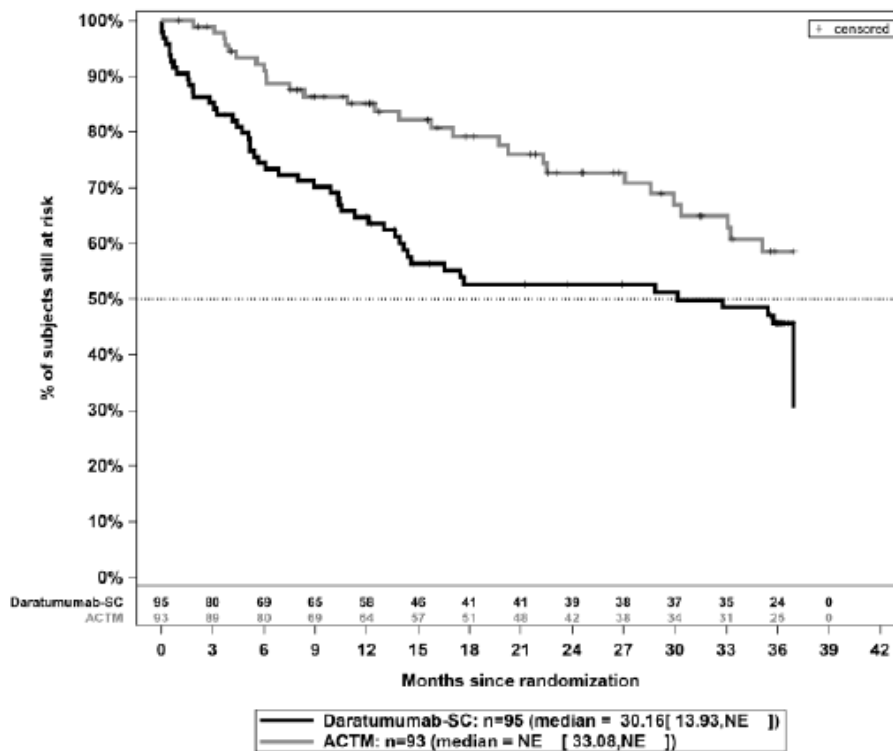


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe Geschlecht: männlich (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

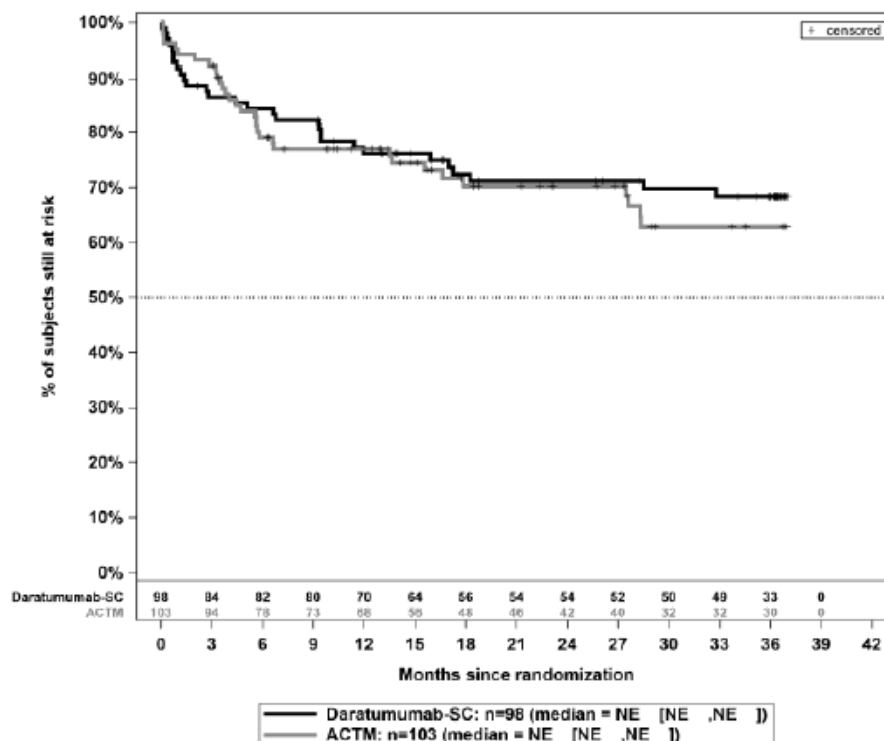


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe Geschlecht: weiblich (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

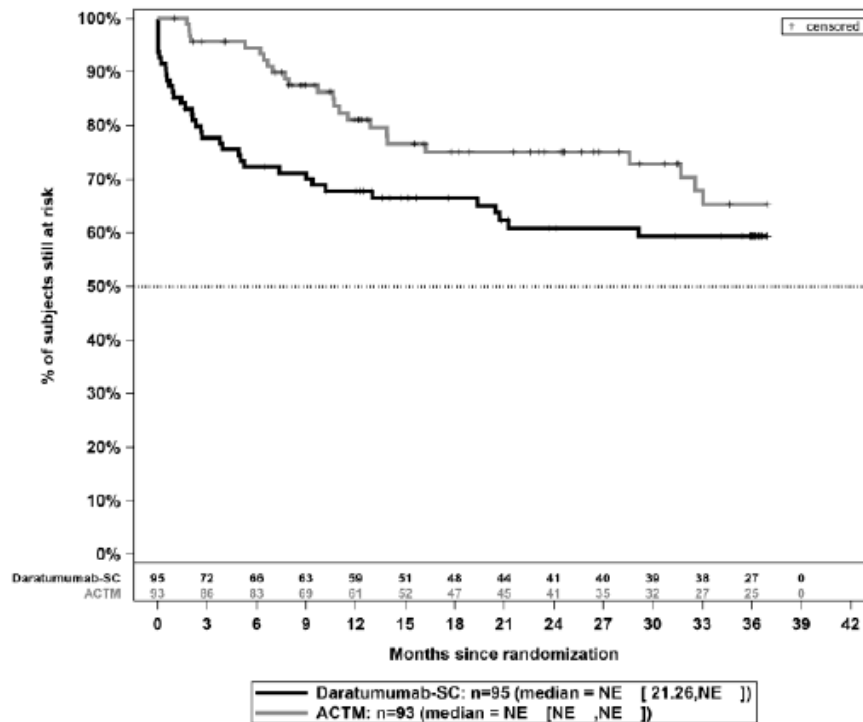


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Subgruppe Geschlecht: männlich (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

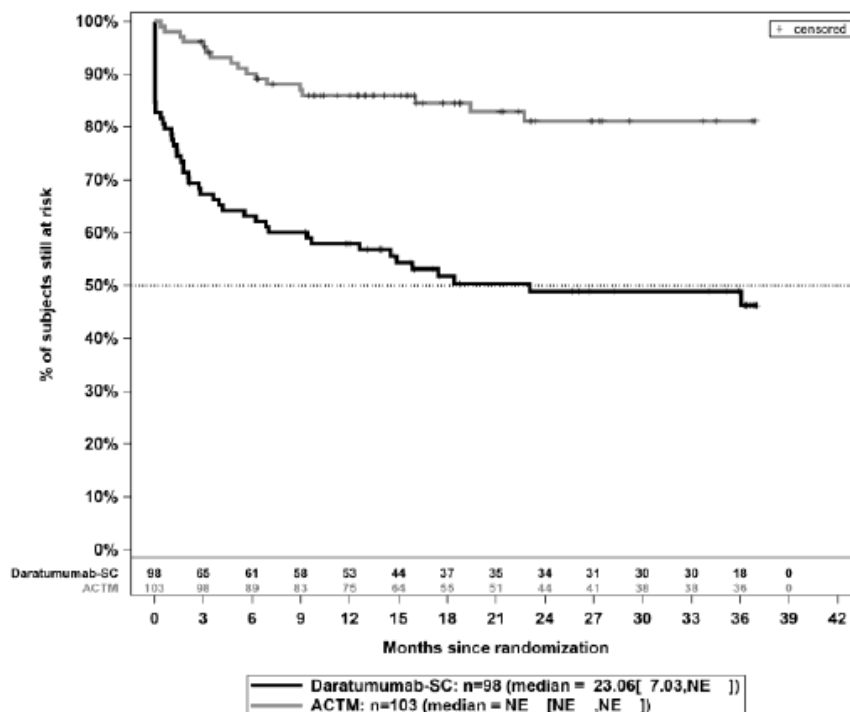


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Subgruppe Geschlecht – weiblich (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

I Anhang D Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 23: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Daratumumab vs. keine Intervention

Studie	Daratumumab		keine Intervention		Daratumumab vs. keine Intervention
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AQUILA					
Mortalität					
Gesamtüberleben	194	n. e. 15 (7,7)	196	n. e. 26 (13,3)	0,52 [0,27; 0,98]; 0,042

a. Effektschätzung aus 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). P-Wert berechnet mittels Log-Rank-Test mit dem Stratifizierungsfaktor Anzahl der Risikofaktoren, die mit einer Progression des multiplen Myeloms in Verbindung gebracht werden (<3 Risikofaktoren vs. ≥3 Risikofaktoren).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

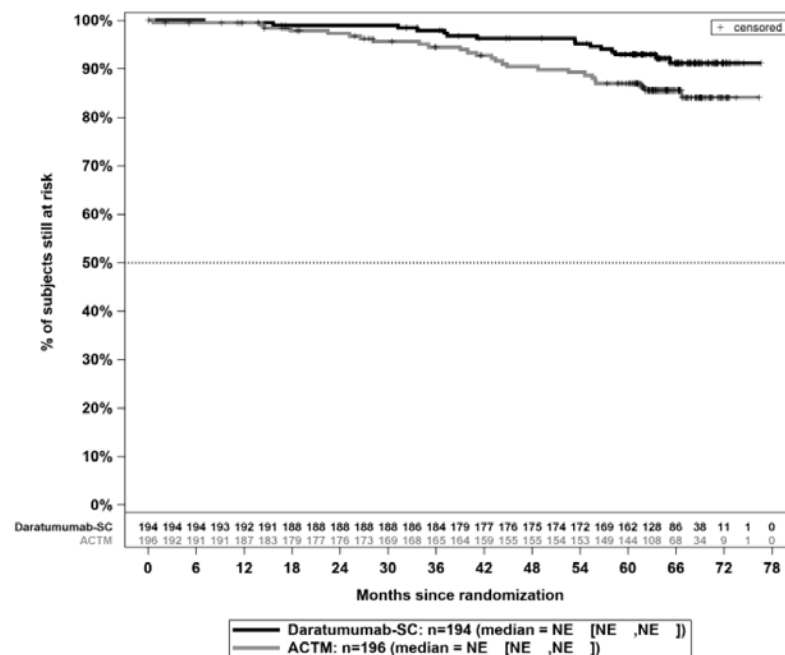


Abbildung 36: Ergänzend dargestellt Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (AQUILA, Datenschnitt 01.05.2024)

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk-Management-Plans und dessen Umsetzung.

Dosierung, Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen gemäß der behördlich genehmigten Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung (Stand der Information: Juli 2025).

Die Angaben der Darzalex® Fachinformation sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Darzalex® zu berücksichtigen.

Die im Folgenden aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels beziehen sich auf alle Anwendungsgebiete, in denen Daratumumab zum Zeitpunkt des vorliegenden Dossiers zugelassen ist, somit auch auf die bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiete A und B.

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen einschließlich des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und Behandlungsdauer

Die subkutane Darreichungsform von Darzalex® ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf nur durch subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden.

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist.

Es ist wichtig, die Kennzeichnung der Durchstechflaschen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird.

Bei Patienten, die derzeit eine intravenöse Darreichungsform von Daratumumab erhalten, kann die Darzalex®-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ab der nächsten geplanten Dosis als Alternative zur intravenösen Darreichungsform von Daratumumab angewendet werden.

Um das Risiko von Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen (infusion related reactions, IRRs) unter Daratumumab zu reduzieren, sollen vor und nach der Injektion entsprechende Arzneimittel angewendet werden. Siehe unten „Empfohlene Begleitmedikationen“ und Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Darzalex®.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan, RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- *nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.*
- *jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).*

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

In jedem Mitgliedsstaat soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung von Darzalex® (Daratumumab) den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials bezüglich einer erhöhten Aufmerksamkeit hinsichtlich bedeutender identifizierter Risiken für die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test zur Bestimmung von Antikörpern gegen Minor-Antigene mit der nationalen zuständigen Behörde abstimmen und entsprechende Anweisungen zum Umgang damit bereitstellen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll für jeden Mitgliedsstaat, in dem Darzalex® (Daratumumab) vermarktet wird, sicherstellen, dass das gesamte medizinische Fachpersonal, welches an der Verschreibung, der Abgabe und dem Erhalt dieses Produkts beteiligt ist, sowie die Patienten Zugang zu diesen Anweisungen haben/diese zur Verfügung gestellt bekommen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).II.11	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.15
II 4 Literatur	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
FLC	Free Light Chains (freie Leichtketten)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Ig	Immunglobulin
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das schwelende multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet laut Fachinformation von Daratumumab [1]. Demnach ist Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom indiziert, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den Bedarf an Interventionen, um Patientinnen und Patienten mit einem schwelenden multiplen Myelom und einem hohen Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms möglichst lange vor dem Progress zum aktiven multiplen Myelom zu bewahren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personenzahl)
Ausgangsbasis	vorausberechnete erwachsene Bevölkerung Deutschlands (Stichtag: 31.12.2025)	-	70 200 500
1	Inzidenz des schwelenden multiplen Myeloms im Jahr 2025	0,9 / 100 000– 1,5 / 100 000	632–1053
2	Patientinnen und Patienten mit Hochrisikoerkrankung	28,8 %–34,9 %	182–367
3	GKV-Zielpopulation	87,88 %	160–323
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Ausgangsbasis

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung zieht der pU die Anzahl von 70 200 500 erwachsenen Personen in der Bevölkerung Deutschlands auf Grundlage der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) des Statistischen Bundesamtes in der Variante G2-L2-W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) zum Stichtag 31.12.2025 [2] heran.

Schritt 1: Inzidenz des schwelenden multiplen Myeloms im Jahr 2025

Der pU hat nach eigenen Angaben eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Embase sowie eine ergänzende händische Recherche nach Publikationen zur Inzidenz des schwelenden multiplen Myeloms durchgeführt. Dabei schließt er ausschließlich Publikationen mit Daten aus Europa, den Vereinigten Staaten oder Kanada ab dem Publikationsjahr 2010 ein. Zur Ermittlung der Inzidenz des schwelenden multiplen Myeloms in Deutschland im Jahr 2025 zieht der pU schlussendlich 5 Publikationen heran. Er verwendet die minimale und maximale Angabe aus der identifizierten Literatur, die im Folgenden beschrieben werden.

Untergrenze

Für die Untergrenze greift der pU auf 2 Studien zurück, für welche er jeweils von einer Inzidenzrate von 0,9 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohnern ausgeht.

Zum einen zieht der pU die epidemiologische Studie von Ravindran et al. auf Basis der US-amerikanischen National Cancer Database heran. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von 2003 bis 2011 erstmalig eine Diagnose eines multiplen Myeloms erhielten (n = 86 327) [3]. Die Patientinnen und Patienten, denen ab dem Diagnosezeitpunkt innerhalb von 120 Tagen nach Diagnosestellung keine Therapie empfohlen wurde, wurden als solche mit schwelendem multiplen Myelom eingestuft. Dies betraf insgesamt einen Anteil von 13,7 % der untersuchten Personen. Auf dieser Basis wird in der Studie, bezogen auf die US-amerikanische Bevölkerung, eine Inzidenzrate von 0,9 Fällen pro 100 000 Personen angegeben.

Zum anderen zieht der pU eine populationsbasierte nationale Registerstudie von Gimsing et al. aus Dänemark heran, in welcher im Zeitraum von 01/2005 bis 06/2015 insgesamt 485 neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom registriert wurden [4]. Auf Basis dieser Fallzahlen geht der pU von einer Anzahl von 48,5 Neuerkrankten mit schwelendem multiplen Myelom pro Jahr aus (485 Neuerkrankte pro 10 Jahre) und leitet anschließend, unter Hinzunahme der in der Studie ebenfalls ausgewiesenen dänischen Bevölkerungsanzahl von 5,5 Millionen Personen zum Publikationszeitpunkt, eine Inzidenzrate von 0,9 Fällen pro 100 000 Personen her ($48,5 / 5,5 \text{ Millionen} \times 100\,000$).

Obergrenze

Für die Obergrenze entnimmt der pU einem Abstrakt von Fatoki et al. zu einer populationsbasierten retrospektiven Kohortenstudie eine Inzidenzrate von 1,5 Fällen pro 100 000 Personen, die in der Studie als Obergrenze für das Jahr 2017 ausgewiesen wird [5]. In der Studie wurden im Zeitraum von 2010 bis 2017 insgesamt 251 neu diagnostizierte Fälle mit schwelendem multiplen Myelom in einer Datenbank von Kaiser Permanente Northern California identifiziert. Patientinnen und Patienten wurden als jene mit schwelendem multiplen Myelom klassifiziert, wenn sie nach einer Neudiagnose ihrer Erkrankung innerhalb von 1 Jahr keine auf Plasmazellen gerichtete Therapie erhielten¹.

Der pU überträgt die Unter- und Obergrenze der Inzidenzraten auf die Ausgangsbasis [2] und berechnet so eine Spanne von 632 bis 1053 neu erkrankten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom in Deutschland im Jahr 2025.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Hochrisikoerkrankung

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben, zieht der pU 2 Studien heran und bildet eine Spanne von 28,8 % bis 34,9 %.

Für die Untergrenze greift der pU auf eine retrospektive Studie von Kristinsson et al. zurück, in welcher Daten von neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten u. a. mit einem schwelenden multiplen Myelom auf Basis des prospektiven schwedischen Myelom Registers ausgewertet wurden [6]. Im Zeitraum von 01/2008 bis 12/2011 wurden insgesamt 360 Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom diagnostiziert, von welchen wiederum 104 Personen (laut Publikation 28,8 %) eine Hochrisikoerkrankung (definiert als Serum-M-Protein-Spiegel von ≥ 3 g/dl und Plasmazellinfiltration von ≥ 10 %) aufwiesen.

Für die Obergrenze zieht der pU die retrospektive Studie von Sandecka et al. zu Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom anhand von Daten des tschechischen Registers für monoklonale Gammopathien heran [7]. Es lagen Daten zu insgesamt 498 Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom für einen Zeitraum von 01/1980 bis 11/2021 im Register vor, von welchen 174 (34,9 %) als jene mit einer Hochrisikoerkrankung identifiziert wurden. Diese wurde laut Studie basierend auf den Mayo-20/2/20-Kriterien operationalisiert (Erfüllen von mindestens 2 der folgenden Kriterien: Verhältnis von involvierten zu nicht involvierten freien Leichtketten (FLC) > 20 und < 100 ,

¹ Dem Abstrakt ist zur Identifikation von Fällen mit schwelendem multiplen Myelom eine „either-or“-Formulierung zu entnehmen, wobei das „either“-Kriterium nicht aufgeführt ist: „We performed a retrospective study of all new SMM cases identified in Kaiser Permanente Northern California (KPNC) during 2010-2017, based on either (or (2) a new MM diagnosis in the KPNC Cancer Registry without initiation of plasma cell-directed therapy within 1 year of diagnosis.“ [5].

Serum-M-Protein von > 2 g/dl oder klonale Plasmazellen im Knochenmark von > 20 % bis < 60 %).

Übertragen auf den vorherigen Schritt berechnet der pU eine Anzahl von 182 bis 367 neu erkrankten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Hochrisikoerkrankung des schwelenden multiplen Myeloms in Deutschland im Jahr 2025.

Schritt 3: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,88 % [2,8] ermittelt der pU für das Jahr 2025 eine Anzahl von 160 bis 323 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die von ihm ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist jedoch unter Berücksichtigung verschiedener Unsicherheitsaspekte insgesamt unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Beschränkung auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten

Aus den Studien zu den Schritten 1 und 2 wurden Daten herangezogen, die sich auf neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten beziehen. Der pU berücksichtigt somit keine Patientinnen und Patienten, die in Vorjahren an einem schwelenden multiplen Myelom erkrankt sind, das im aktuellen Jahr ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms aufweist.

Zu Schritt 1: Inzidenz des schwelenden multiplen Myeloms im Jahr 2025

Der pU zieht eine Spanne für die Inzidenz des schwelenden multiplen Myeloms im Jahr 2025 heran. Dabei ergeben sich folgende Aspekte:

- Die Inzidenzraten beziehen sich auf Personen ohne Altersbeschränkung. Sie liegen niedriger als die Inzidenzraten bei Erwachsenen, da Minderjährige deutlich seltener an einem multiplen Myelom erkranken [9] und eine ähnliche Altersverteilung für das schwelende multiple Myelom angenommen wird. Die Übertragung der somit für Erwachsene zu niedrigen Inzidenzraten auf Erwachsene (Ausgangsbasis) anstatt auf die Gesamtbevölkerung trägt somit zur Unterschätzung bei.
- Zur Untergrenze auf Basis der Studien von Ravindran et al. und Gimsing et al. [3,4]. Die Studienzeiträume, auf denen die verwendeten Inzidenzraten basieren, lagen zum Teil vor bzw. um den Zeitpunkt der Aktualisierung der etablierten Kriterien zur Definition der Krankheitsaktivität des multiplen Myeloms [3,4,10,11] durch die International Myeloma Working Group im Jahr 2014. Es ist aus diesem Grund unklar, inwieweit die abgeleiteten

Inzidenzraten auf das aktuelle Jahr übertragbar sind. So merken z. B. Ravindran et al. [3] limitierend an, dass basierend auf den aktualisierten Kriterien ca. 10 % bis 15 % der Patientinnen und Patienten, die als solche mit schwelendem multiplen Myelom klassifiziert wurden, nun als jene mit einem aktiven Multiplen Myelom eingestuft werden würden.

- Zur Obergrenze aus der Quelle von Fatoki et al. Bei der herangezogenen Quelle handelt es sich lediglich um einen Abstrakt [5]. Der Quelle sind keine vollständigen Angaben zur methodischen Vorgehensweise zur Ermittlung der Inzidenzraten zu entnehmen. Allerdings ist ihr zu entnehmen, dass sich die Inzidenzangabe auf die Mitglieder von Kaiser Permanente Northern California bezieht. Es ist unklar, inwieweit sie auf die Gesamtbevölkerung übertragbar ist. Die Angabe ist somit mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Hochrisikoerkrankung

Für die Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit einer Hochrisikoerkrankung zieht der pU 2 Studien [6,7] heran, welche zur Identifikation von Hochrisikoerkrankten verschiedene Kriterien zugrunde legen.

Im Rahmen der Zulassungserweiterung von Daratumumab wurde im zugehörigen European Public Assessment Report (EPAR) spezifiziert, dass sich der Einsatz von Daratumumab auf die Patientinnen und Patienten beschränkt, die die Risikofaktoren gemäß der Einschlusskriterien der Zulassungsstudie erfüllen, welche auch in Abschnitt 5.1 der Fachinformation dargelegt sind, da Schwierigkeiten bestehen, das Risikoprofil für Vorstufen des multiplen Myeloms zu bestimmen [1,12]. In die Zulassungsstudie AQUILA wurden Erwachsene mit schwelendem multiplen Myelom eingeschlossen, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms hatten. Ein hohes Risiko war in der Studie definiert durch klonale Plasmazellen im Knochenmark von $\geq 10\%$ und ≥ 1 der folgenden Kriterien: FLC-Verhältnis ≥ 8 bis < 100 , Serum-M-Protein ≥ 3 g/dl, klonale Plasmazellen im Knochenmark $> 50\%$ bis $< 60\%$, Immunglobulin(Ig)-A-Subtyp, Immunoparese mit der Reduktion von 2 nicht betroffenen Ig-Isotypen.

Die jeweiligen Risikoklassifikationen der in Abschnitt II 1.3.1 zu Schritt 2 beschriebenen in den jeweiligen Studien zugrunde gelegten Kriterien von Kristinsson et al. [6] und Sandecka et al. [7] sind nicht deckungsgleich mit derjenigen aus der Zulassungsstudie, sodass die Anteilswerte unter Berücksichtigung der Kriterien aus der Zulassungsstudie abweichen können. Beispielsweise sind die Kriterien in der Studie von Kristinsson et al. einschränkender verfasst, weswegen der Anteilswert an der unteren Grenze zur Unterschätzung beiträgt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für die Prognose der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre zieht der pU die für 2025 veranschlagten Anteilswerte heran (siehe Abschnitt II 1.3.1) und führt diese unter Einbezug der Bevölkerungsvorausberechnung fort [2]. Für das Jahr 2030 ermittelt er so eine Spanne von 160 bis 324 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daratumumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben	160–323	Die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unter Berücksichtigung verschiedener Unsicherheitsaspekte insgesamt unterschätzt. Maßgeblicher Grund hierfür besteht darin, dass der pU in seiner Herleitung lediglich neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten betrachtet.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Daratumumab die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation kann die Behandlung mit Daratumumab in dem vorliegenden Anwendungsgebiet bis zur Krankheitsprogression oder maximal 3 Jahre fortgeführt werden, siehe Tabelle 7 der Fachinformation [1].

Der pU macht für Daratumumab Angaben für das 1. Behandlungsjahr und für Folgejahre. Er legt 13 Zyklen sowohl für das 1. Behandlungsjahr (mit insgesamt 23 Gaben) als auch je Folgejahr (mit jeweils 13 Gaben) zugrunde. Die vom pU zugrunde gelegten Anzahlen an Zyklen und Behandlungstagen entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Daratumumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Daratumumab keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Aus der Fachinformation [1] lassen sich jedoch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen. Dazu gehören beispielsweise eine Prämedikation sowie die Hepatitis-B-Virus-Status-Bestimmung vor der Behandlung.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Daratumumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 133 586,30 € für das 1. Behandlungsjahr und 75 505,30 € je Folgejahr. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, welche plausibel sind. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie z. B. für die Prämedikation, sind nicht vom pU berücksichtigt.

Für beobachtendes Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Daratumumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben	1. Jahr: 133 586,30 Folgejahre: 75 505,30	0	0	1. Jahr: 133 586,30 Folgejahre: 75 505,30	Die vom pU für das 1. Jahr angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angabe für Folgejahre ist pro Jahr ebenfalls plausibel. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht vom pU berücksichtigt. Die Behandlungsdauer beträgt maximal 3 Jahre.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Daratumumab grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation (siehe Abschnitt II 1.3) zugänglich ist, weswegen er keine Einschränkung des Versorgungsanteils vornimmt. Er diskutiert Kontraindikationen von Daratumumab gemäß Fachinformation [1].

Zudem stellt der pU fest, dass Daratumumab sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel – wie vom pU korrekt angegeben – vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation DARZALEX 1 800 mg Injektionslösung. 07.2025.
2. Destatis. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2025 [Zugriff: 02.05.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#sprg631350>.
3. Ravindran A, Bartley AC, Holton SJ et al. Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States. Blood Cancer J 2016; 6(10): e486. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.100>.
4. Gimsing P, Holmstrom MO, Klausen TW et al. The Danish National Multiple Myeloma Registry. Clin Epidemiol 2016; 8: 583-587. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S99463>.
5. Fatoki RA, Khan AA, Carpenter DM et al. Characterization of smoldering multiple myeloma: A population-based cohort study. J Clin Oncol 2021; 39(15): e20028. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e20028.
6. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for High-Risk Smoldering Myeloma. N Engl J Med 2013; 369(18): 1762-1765. <https://doi.org/10.1056/nejmc1310911>.
7. Sandecka V, Popkova T, Stork M et al. Clinical characteristics and outcomes in risk-stratified patients with smoldering multiple myeloma: data from the Czech Republic Registry of Monoclonal Gammopathies. Blood Cancer J 2023; 13(1): 153. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00906-7>.
8. Bmg. Bundesministerium der Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Juni 2025 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 1. Juli 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 15.07.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juni_2025.pdf.
9. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.

10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 26.05.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15(12): e538-548. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70442-5).
12. European Medicines Agency. Darzalex; Assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0077 [online]. 2025 [Zugriff: 10.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-004077-ii-0077-epar-assessment-report-variation_en.pdf.