

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2025-B-177-z Daratumumab

Stand: August 2025

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

Daratumumab

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht-transplantable Personen:

Nicht angezeigt

transplantable Personen:

- Autologe Stammzelltransplantation
- Allogene Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason: Beschluss vom 7. August 2025
- Daratumumab
in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason: Beschluss vom 15. Mai 2025
in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison: Beschluss vom 16.05.2024
in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: Beschluss vom 18. März 2022
in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason: Beschluss vom 20. August 2020

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

Daratumumab

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

für transplantable Personen:

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 27. Februar 2025)

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

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

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Immunstimulanzien

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

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Daratumumab

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

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

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

2 Systematische Recherche

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

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

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

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet eingeschlossen werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine systematischen Reviews im Anwendungsgebiet eingeschlossen werden.

3.3 Leitlinien

NCCN, 2025 [4].

Multiple myeloma, vers. 1.2026

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE und GoR

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

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

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

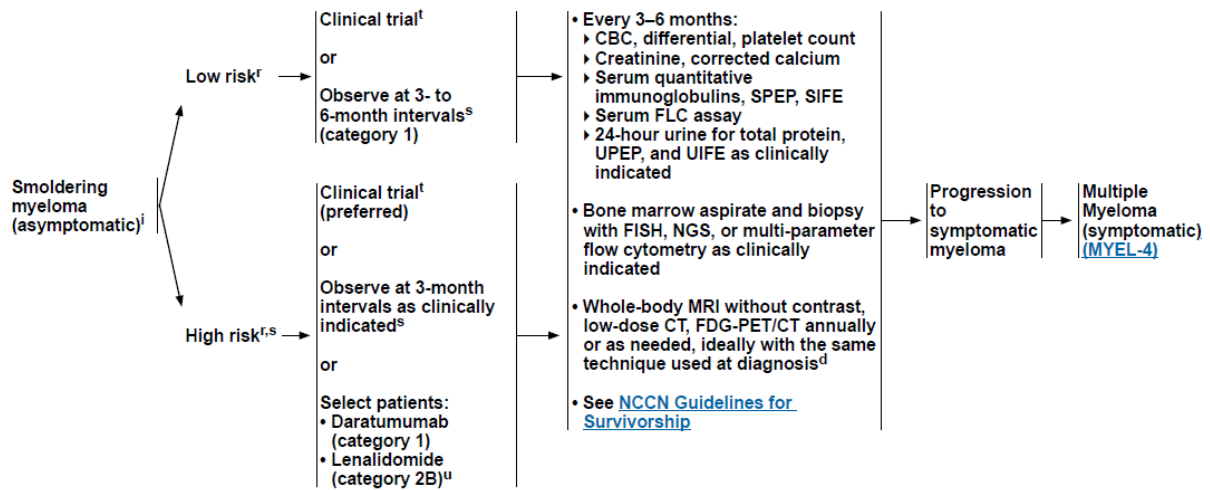
All recommendations are considered appropriate.

Empfehlungen

CLINICAL FINDINGS

PRIMARY TREATMENT

FOLLOW-UP/SURVEILLANCE



^d Principles of imaging (MYEL-C).

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

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

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

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

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

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

DEFINITIONS OF MYELOMA AND RELATED PLASMA-CELL DISORDERS

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

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

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

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

Hintergrund

Smoldering (Asymptomatic) Myeloma

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

Primary Therapy for Smoldering (Asymptomatic) Myeloma

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hughes D et al., 2024 [1].

British Society for Haematology

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

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

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE und GoR

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

Strength of Recommendation

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

Empfehlungen

Recommendations

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

TABLE 1 SLiM CRAB criteria.

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

^aWith no other cause.

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

MONITORING OF PATIENTS WITH SMOULDERING MYELOMA

Recommendation

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

Hintergrund

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

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

High-risk SMM

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

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

Evolving disease

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [2,3].

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE und GoR

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

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

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Empfehlungen

7. Untersuchungsverfahren zur Diagnosesicherung

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

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

13. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

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

13.1. Indikation zur Therapie

Dr. Lukas John

SLiM-CRAB-Kriterien

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

Hintergrund

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

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 14.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

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

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

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.03.2025

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

Referenzen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referenzliste:

1. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-0350L%20KF.html>
3. Dimopoulos DM, Voorhees PM, Schjesvold F et al.: Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. N Engl J Med 392:1777-1788, 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2409029](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409029)

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

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

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

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

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

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

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

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

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

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

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

Referenzliste:

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

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