

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

8. Dezember 2025

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

**Daratumumab
(neues Anwendungsgebiet, schwelendes Multiples Myelom, SMM)**

veröffentlicht am 17. November 2025

Vorgangsnummer 2025-08-15-D-1242

IQWiG Bericht Nr. 2131

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Daratumumab (Darzalex®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Diagnose eines Multiplen Myeloms
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren betrifft die Anwendung von Daratumumab (Darzalex®) in der Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einem schwelenden Multiplen Myelom (SMM). Daratumumab ist jetzt auch zugelassen als Monotherapie bei Pat. mit SMM, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaft.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie AQUILA zum Vergleich der Therapie mit Daratumumab gegenüber abwartendem Verhalten.
- Die Therapie mit Daratumumab über 36 Monate führte zur signifikanten Verzögerung des Übergangs in ein multiples Myelom und in der aktuellen Analyse zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.
- Die Nebenwirkungsrate wurde durch Daratumumab gesteigert. Die Hinzunahme von Daratumumab hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome.
- Im Bericht des IQWiG wird kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vorgeschlagen.

Die Daratumumab Monotherapie führte bei Pat. mit SMM zu einer Verzögerung des Übergangs in ein Multiples Myelom und kann Pat. mit hohem Progressionsrisiko angeboten werden.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) entwickelt sich in der Sequenz der aufeinander folgenden Stadien Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), schwelendem Multiplen Myelom (SMM) und symptomatischem MM [1-3].

Die Daratumumab Monotherapie führte bei Pat. mit SMM zu einer Verzögerung des Übergangs in ein Multiples Myelom und kann Pat. mit hohem Progressionsrisiko angeboten werden.

3. Stand des Wissens

Das SMM wird vom MGUS und vom symptomatischen MM anhand definierter Kriterien abgegrenzt, siehe Abbildung 1 [1].

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

Diagnostische Kriterien für Multiples Myelom und verwandte Erkrankungen

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

Legende:

¹MGUS – Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz;

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

³nur beim Leichtketten-typ;

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

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

In der Vergangenheit hatten randomisierte Studien zum Einsatz von Lenalidomid mit oder ohne Dexamethason bei Pat. mit SMM gezeigt, dass eine signifikante Verzögerung des Krankheitsverlaufs möglich ist [5, 6]. Der Vorteil war deutlicher bei Pat. mit hohem Progressionsrisiko.

Daratumumab ist aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit ein weiterer Kandidat zum Einsatz beim SMM.

Die Ergebnisse der AQUILA-Studie zu Daratumumab beim SMM sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Daratumumab beim SMM

Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ⁴ (HR ³)	Zeit bis zur Diag-nose eines MM (HR ³)	ÜLR ⁵ (HR ³)
AQUILA, 2025 [7]	Beobachtendes Abwarten	Daratumumab	390	37,75 vs n.e. ⁸	38,9 vs ne.e ⁸	13,3 vs 7,7

				0,46 p < 0,0001	0,45 p < 0,0001	0,52 p = 0,0384
--	--	--	--	--------------------	--------------------	--------------------

¹ N – Anzahl Pat.; ² sCR – stringent Complete Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Zeit bis zur Diagnose eines MM, Rate in %;

⁵ ÜLR – Rate der verstorbenen Pat., in %; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**;

⁸ n. e. – nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Daratumumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA beobachtendes Abwarten festgelegt. Das entspricht dem bisherigen Vorgehen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie AQUILA. In dieser Studie wurde Daratumumab mit beobachtendem Abwarten verglichen. Eingeschlossen wurden Pat. mit SMM, die folgende Kriterien für ein erhöhtes Risiko zur Transformation in ein MM erfüllten:

- klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ und
 - o M-Protein ≥ 30 g/l oder
 - o IgA SMM
 - o Immunoparese mit Reduktion von zwei nicht beteiligten Ig Isotypen
 - o Quotient freier Leichtketten (FLC) zwischen 8 und <100
 - o Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark $>50 - \leq 60\%$.

Das Therapieschema war:

- Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. an Tag 1, 8, 15, 22
- Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. an Tag 1, 15
- Zyklus 7-39 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. Tag 1 (Verabreichung bis 39 Zyklen oder bis zu 36 Monate oder bis zum bestätigten Krankheitsprogress (PD))

Das mediane Alter lag bei 64 Jahren.

Die Studie wurde in einem Peer Review Journal publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte dieser Studie. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts war der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen statistisch signifikant zugunsten von Daratumumab. Allerdings lag die Rate an Ereignissen nur bei 10,5% der Studienpopulation.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt von AQUILA. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im Daratumumab-Arm nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 37,75 Monaten. Der Unterschied war statistisch signifikant.

4. 3. 2. 2. Diagnose eines Multiplen Myeloms

Die Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms wurde durch Daratumumab signifikant verlängert (HR 0,45; $p < 0,0001$).

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

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 erfasst. Dabei zeigten sich keine patientenrelevanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten im Daratumumab-Arm häufiger auf als in der Kontrolle. Eine gute Übersicht gibt die Primärpublikation, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]

Table 3. Summary of Adverse Events (Safety Population).		
Event	Daratumumab (N = 193)	Active Monitoring (N = 196)
	<i>number of patients (percent)</i>	
Any adverse event	187 (96.9)	162 (82.7)
Most common adverse events*		
Fatigue	66 (34.2)	26 (13.3)
Upper respiratory tract infection	58 (30.1)	15 (7.7)
Diarrhea	53 (27.5)	10 (5.1)
Arthralgia	52 (26.9)	35 (17.9)
Nasopharyngitis	49 (25.4)	23 (11.7)
Back pain	46 (23.8)	38 (19.4)
Insomnia	43 (22.3)	5 (2.6)
Grade 3 or 4 adverse event	78 (40.4)	59 (30.1)
Most common grade 3 or 4 adverse event: hypertension	11 (5.7)	9 (4.6)
Serious adverse event	56 (29.0)	38 (19.4)
Most common serious adverse event: pneumonia	7 (3.6)	1 (0.5)
Adverse event that led to death†	2 (1.0)	4 (2.0)
Second primary cancer	18 (9.3)	20 (10.2)

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

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

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

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG identifiziert keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab in dieser Indikation. Die gesamte Diskussion der letzten 10 Jahre einschl. der Testung anderer Wirkstoffe in dieser Indikation und die Identifikation von weiteren Kriterien zur Prognoseabschätzung wird nicht erwähnt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Isatuximab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8].

ESMO-MCBS:H für Daratumumab (AQUILA) 3

6. Kombinationstherapie

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

7. Diskussion

Daratumumab verzögert die Progression der Expansion maligne transformierter Plasmazellen. AQUILA bestätigt damit die Ergebnisse der beiden früheren Phase-III-Studien zur Wirksamkeit effektiver MM-Arzneimittel in einer früheren Krankheitsphase, namentlich von Lenalidomid (ECOG E3A06) [5] und von Lenalidomid + Dexamethason (QuiReDex) [6].

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

Wirksamkeit

Daratumumab über 3 Jahre verzögert den Progress bei Pat. mit SMM bis zur klinischen Manifestation eines Multiplen Myeloms mit einer HR von 0,45, also um etwas das Doppelte. Der Überlebensvorteil spricht dafür, dass nicht durch induzierte Resistenzen das Ansprechen auf die Folgetherapie verschlechtert wird!

Nebenwirkungen

Diese Verzögerung hat einen Preis. Insbesondere die Nebenwirkungen Fatigue und Schlafstörungen können einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität haben, auch wenn sich dies in den eingesetzten Instrumenten von Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome nicht abbildet.

Nutzen aus Patientensicht

Wir halten diesen Punkt für zentral: Nach der Zulassung von Daratumumab kann diese Therapie Pat. mit SMM angeboten werden. Die Aufklärung soll offen und patientenzentriert sein. Die bisherigen Erfahrungen deuten an, dass es bei der Entscheidung der Pat. für oder gegen Daratumumab im Wesentlichen um individuelle Faktoren wie aktueller Gesundheitsstatus, Umgang mit der Angst vor Krankheit, Umgang mit der

Angst vor Nebenwirkungen intensiver Therapie u. ä. geht. Darüber hinaus sollte auch beachtet werden, dass ein relevanter Anteil an Patienten mit SMM durchaus erkrankungsspezifische Beschwerden hat und dadurch in der Lebensqualität eingeschränkt ist, auch wenn es sich nicht um die typischen SLiM-CRAB Kriterien handelt. Hierzu zählen u.a. Fatigue, Polyneuropathie, polymyalgiforme Schmerzen oder auch eine Infektanfälligkeit. Diese Beschwerden können durch eine myelomspezifische Therapie wie z.B. durch Daratumumab deutlich gemildert werden. Es ist ärztliche Aufgabe, den Betroffenen alle Informationen und ausreichend Zeit für eine autonome Entscheidung zu geben.

Die Daratumumab Monotherapie führte bei Pat. mit SMM zu einer Verzögerung des Übergangs in ein Multiples Myelom und kann Pat. mit hohem Progressionsrisiko angeboten werden.

7. Literatur

1. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S et al.: Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. J Clin Oncol 33:657-664, 2015. [DOI:10.1200/JCO.2014.57.9961](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9961)
2. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
3. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
5. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. J Clin Oncol 2020;38:1126-1137, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.01740](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01740)
6. Mateos M-V, Hernández MT, Salvador C, et al.: Lenalidomide-dexamethasone versus observation in high-risk smoldering myeloma after 12 years of median follow-up time: a randomized, open-label study. Eur J Cancer 174:243-250, 2022. DOI: [10.1016/j.ejca.2022.07.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.030)
7. Dimopoulos MA, Voorhess PM, Schjesvold F et al.: Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. N Engl J Med 392:1777-1788, 2025. DOI: [DOI:10.1056/NEJMoa2400712](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400712)
8. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Martin Kortüm ((Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Elias Mai (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Dr. Hans Salwender, Asklepios-Klinik Altona, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, AK St. Georg, Hamburg) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.