



# Zusammenfassende Dokumentation

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

Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples  
Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet,  
Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)

Vom 16. Mai 2024

## Inhalt

|           |                                                                                                       |           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A.</b> | <b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>                                                            | <b>3</b>  |
| 1.        | Rechtsgrundlage .....                                                                                 | 4         |
| 2.        | Eckpunkte der Entscheidung .....                                                                      | 4         |
| 3.        | Bürokratiekostenermittlung .....                                                                      | 31        |
| 4.        | Verfahrensablauf .....                                                                                | 31        |
| 5.        | Beschluss .....                                                                                       | 34        |
| 6.        | Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....                                                               | 52        |
| <b>B.</b> | <b>Bewertungsgrundlagen .....</b>                                                                     | <b>53</b> |
| 1.        | Bewertungsentscheidung .....                                                                          | 53        |
| 1.1       | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                  | 53        |
| 1.2       | Nutzenbewertung .....                                                                                 | 53        |
| <b>C.</b> | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>                     | <b>54</b> |
| 1.        | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....                                                           | 55        |
| 2.        | Ablauf der mündlichen Anhörung .....                                                                  | 59        |
| 3.        | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....                                        | 60        |
| 4.        | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der<br>Offenlegungserklärung ..... | 60        |
| 5.        | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....                                             | 62        |
| 5.1       | Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....                                                             | 62        |
| 5.2       | Stellungnahme der AkdÄ .....                                                                          | 119       |

|     |                                                                  |     |
|-----|------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.3 | Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH .....          | 131 |
| 5.4 | Stellungnahme der Amgen GmbH .....                               | 135 |
| 5.5 | Stellungnahme Professor Engelhardt/ Professor Goldschmidt .....  | 141 |
| 5.6 | Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....      | 153 |
| 5.7 | Stellungnahme des vfa .....                                      | 161 |
| 5.8 | Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG.....                          | 165 |
| 5.9 | Stellungnahme der DSMM, Professor Einsele .....                  | 185 |
| 7.  | Anlagen .....                                                    | 196 |
| 1.  | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....                      | 196 |
| 2.  | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 211 |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Daratumumab (Darzalex) am 28. September 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 22. März 2019 wurde eine Befristung bis zum 1. März 2022 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 2. Dezember 2021 durch eine Befristung bis zum 15. Mai 2023 verlängert und mit Beschluss vom 19. Januar 2023 durch eine Befristung bis zum 1. Dezember 2023 erneut verlängert.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Darzalex am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO am 30. November 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Daratumumab nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation**

Darzalex 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.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):**

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung Erwachsener mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison:

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

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

Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

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

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

zu 1. Neben Daratumumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bendamustin, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan, Vincristin, Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid, Dexamethason, Prednisolon und Prednison.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden. Zudem ist die Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason im Off-Label-Use verordnungsfähig.

zu 2. Gemäß Anwendungsgebiet sind die Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

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

- Daratumumab – Beschluss vom 18. März 2022 (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)

Im Anwendungsgebiet neu diagnostiziertes multiples Myelom bei Nicht-Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Daratumumab vom 22. März 2019 vor, der durch den vorliegenden Beschluss ersetzt wird.

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

Use):

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

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

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

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Aus der vorliegenden Evidenz zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht eine Empfehlung für 3- oder 4-fach-Kombinationstherapien hervor, die auf einem Immunmodulator und / oder Proteasominhibitor basieren. Diesbezüglich kommen nach Zulassungsstatus die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Melphalan + Prednison sowie die Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason in Betracht. Die Zweifachkombination aus Lenalidomid + Dexamethason wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem sind zwei Kombinationstherapien basierend auf dem CD38-Antikörper Daratumumab für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zugelassen. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison stellte der G-BA mit Beschluss vom 22. März 2019 einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Kombinationstherapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2023 befristet. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason wurde vom G-BA mit Beschluss vom 18. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien haben Eingang in aktuelle Leitlinien gefunden.

Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist eine Neubewertung der Kombinationstherapie aus Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison aufgrund des Fristablaufs. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche

Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Vor diesem Hintergrund kommt diese Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Des Weiteren ist die Kombinationstherapie aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie im Anwendungsgebiet des neu diagnostizierten multiplen Myeloms unabhängig von der Eignung für eine Stammzelltransplantation im Off-Label-Use verordnungsfähig. Auch diese Kombination wird in der vorliegenden Evidenz empfohlen.

Insgesamt stellen die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Kombinationen gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien dar.

Die Evidenz für die Kombinationstherapie Lenalidomid + Melphalan + Prednison stellt sich im Vergleich zu den anderen Kombinationstherapien insgesamt schlechter dar. Im Gegensatz zu Bortezomib bzw. Thalidomid + Melphalan + Prednison konnte kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu Melphalan + Prednison gezeigt werden. Lenalidomid + Melphalan + Prednison wird somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien ALCYONE und OCTANS vorgelegt. Die Daten der Studie OCTANS wurden ergänzend dargestellt, da sie aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet seien für die Ableitung eines Zusatznutzens.

In den noch laufenden Studien ALCYONE und OCTANS wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP-Schema) gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP-Schema) verglichen.

Studie ALCYONE:

In die Studie ALCYONE wurden insgesamt 706 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 350 D-VMP; N = 356 VMP). Die Studie wird seit 2015 in 162 Studienzentren in Australien, Europa, Südamerika, USA und Asien durchgeführt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Internationalem-Staging-System (ISS-Stadium) (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 71 Jahre alt.

Es liegen insgesamt fünf Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der fünfte Datenschnitt vom 31. Mai 2023 zur finalen Analyse herangezogen. Hierbei handelt es sich um den Datenschnitt nach Erreichen von etwa 382 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben, wobei die Anzahl der Ereignisse durch das Protokollamendment 8 erhöht wurde. Ursprünglich sollte die Studie nach 330 Todesfällen oder 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten beendet werden. Zum finalen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

#### Studie OCTANS:

In die Studie OCTANS wurden insgesamt 220 Patientinnen und Patienten in 39 Studienzentren im asiatisch-pazifischen Raum eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 146 D-VMP; N = 74 VMP). Die Stratifizierung erfolgte nach den gleichen Kriterien wie in der Studie ALCYONE. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 70 Jahre alt. Der Studienstart lag im Dezember 2017.

Es liegen insgesamt drei Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der dritte Datenschnitt vom 23.12.2022 zur präspezifizierten finalen Analyse herangezogen. Zu diesem Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Studie OCTANS nur ergänzend dar und begründet dies mit der fehlenden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass im asiatisch-pazifischen Raum und insbesondere in China zu einem relevanten Anteil Personen keine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) erhalten haben, obschon sie für eine solche geeignet wären.

Aus medizinischen Gesichtspunkten resultiert aus dem höheren Anteil potentiell ASZT-gerechter Patientinnen und Patienten der Studie OCTANS eine Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Aus den mündlichen und schriftlichen Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften ist abzuleiten, dass insbesondere im Hinblick auf die Transplantation älterer Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom und der Verfügbarkeit spezifischer Folgetherapien zumindest eine gewisse Unklarheit bezüglich der Übertragbarkeit der Studie OCTANS auf den deutschen Versorgungskontext besteht. Allerdings weisen die medizinischen Fachgesellschaften auch darauf hin, dass trotz dieser möglichen Unterschiede die Studienergebnisse vergleichbar sind. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Subgruppenanalysen für das Merkmal ASZT-Nicht-Eignung weisen auf sehr ähnliche Effekte in entscheidungsrelevanten Endpunkten hin (siehe unten). Unter Berücksichtigung der

beschriebenen Gesichtspunkte werden die Ergebnisse der Studie OCTANS als hinreichend aussagekräftig bewertet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### Zu den Kriterien für die Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) in den Studien ALCYONE und OCTANS

Um als nicht geeignet für die ASZT eingeschätzt zu werden, mussten die Patientinnen und Patienten laut Einschlusskriterien der Studien ALCYONE und OCTANS mindestens 65 Jahre alt sein oder bedeutende Komorbiditäten aufweisen. Seit Beginn der Studien hat sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Beurteilung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Eignung für eine ASZT weiterentwickelt. Demgemäß hat das biologische Alter unter Berücksichtigung von relevanten Komorbiditäten gegenüber dem chronologischen Alter an Bedeutung gewonnen. Daraus resultierend sind möglicherweise Patientinnen und Patienten in die Studien eingeschlossen worden, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ASZT geeignet wären. Um diesem zu begegnen, wurden auf Forderung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten für eine Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung“ dargelegt, welche auf Basis der Kriterien Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder Alter 65 – 69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre operationalisiert war. Diese Kriterien erfüllen 77 % (ALCYONE) und 55 % (OCTANS) der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Gesamtpopulationen (gemittelt über beide Studien: 72 %).

Für die Gesamtpopulationen als auch für die post hoc definierten Teilpopulationen ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht für eine ASZT infrage gekommen wären, unklar ist. Zwar ist das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen zur Operationalisierung der Teilpopulationen (ASZT-Nicht-Eignung) nachvollziehbar und wird als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation angesehen. Dennoch sind die resultierenden Teilpopulationen, wie die Gesamtpopulationen, mit der Unsicherheit behaftet, dass die Einschätzung der ASZT-Nichteignung patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen müsste. Die dafür notwendigen Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln. Ein Vergleich der Ergebnisse der Teilpopulationen mit denen der Gesamtpopulationen zeigt allerdings, dass die Größe des Effekts für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich ist. Daher werden für die Nutzenbewertung jeweils die Gesamtpopulationen herangezogen.

#### Zur metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS

Das Design und die Patientencharakteristika der Studien ALCYONE und OCTANS sind vergleichbar. Zudem zeigt sich keine Heterogenität in den Studien in den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten. Daher wurden die Studienergebnisse durch das IQWiG metaanalytisch zusammengefasst.

Der pharmazeutische Unternehmer führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass in die Studie OCTANS ein relevant größerer Anteil von Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden ist, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ASZT geeignet sein könnten.

Aufgrund dieser zusätzlichen Unsicherheit bezüglich der ASZT-Nicht-Eignung stellt der pharmazeutische Unternehmer die metaanalytische Zusammenfassung mit der Studie ALCYONE nur ergänzend dar.

Aus medizinischen Gesichtspunkten resultiert aus dem höheren Anteil potentiell ASZT-geeigneter Patientinnen und Patienten der Studie OCTANS eine zusätzliche Unsicherheit. Wie oben dargelegt, werden die Studienergebnisse der Studie OCTANS allerdings als hinreichend aussagekräftig bewertet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Entsprechend werden die beschriebenen Unsicherheiten nicht als derart gravierend eingeschätzt, dass sie unter Berücksichtigung der vergleichbaren Studiendesigns und Patientenpopulationen sowie der nicht festgestellten Heterogenität zwischen den Studien einer metaanalytischen Zusammenfassung entgegenstehen. Daher wird die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

#### Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 22. März 2019 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie ALCYONE erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sein können. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollte der pharmazeutische Unternehmer die finalen Studienergebnisse aus der Studie ALCYONE zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorlegen.

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 über die Änderung der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses vom 22. März 2019 wurde als weitere Befristungsaufgabe die Darstellung und Diskussion einer Sensitivitätsanalyse mit Zensurierung aller Patientinnen und Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben beschlossen, um die Bewertung einer potentiellen Verzerrung durch die nachträgliche Erhöhung der notwendigen Ereigniszahl im Endpunkt Gesamtüberleben für die finale Studienanalyse zu ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die finalen Ergebnisse der Studie ALCYONE sowie Ergebnisse zur Studie OCTANS vor. Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer die beauftragte Sensitivitätsanalyse nach Erreichen von 330 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben zur Studie ALCYONE ein. Damit werden die Befristungsaufgaben als umgesetzt angesehen.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien ALCYONE und OCTANS operationalisiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Bei der Studie ALCYONE wurde mit einem Protokollamendment die erforderliche Anzahl an Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben für den Zeitpunkt der finalen Analyse von 330 Ereignissen auf 382 Ereignisse erhöht, um in beiden Studienarmen das mediane Gesamtüberleben zu erreichen. Für die Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach Erreichen der ursprünglich geplanten 330 Ereignisse herangezogen,

da die Entscheidung zur Verschiebung der finalen Analyse in Kenntnis der Daten erfolgte und somit potenziell ergebnisgesteuert war.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Aus den Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation der ALCYONE bzw. OCTANS-Studie geht hervor, dass verhältnismäßig wenig Daratumumab-basierte Kombinationstherapien im Vergleichsarm eingesetzt wurden.

In der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die Wahl der Folgetherapien zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung leitlinienkonform erfolgt ist.

Aus Sicht des G-BA ergeben sich vor dem Hintergrund eines in der Regel langen Krankheitsverlaufes mit mehreren aufeinanderfolgenden Therapielinien diesbezüglich zwar Unsicherheiten, jedoch stehen diese einer Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes im Endpunkt Gesamtüberleben, auch unter Berücksichtigung der vorliegende Effektstärke, nicht entgegen. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen wird der statistisch signifikante Vorteil der Daratumumab-Kombination im Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt als eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE und einen sekundären Endpunkt der Studie OCTANS dar. Es ist jeweils operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes.

In den Studien ALCYONE und OCTANS liegt für das PFS jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

### *EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen*

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie ALCYONE und OCTANS anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik vor. Aufgrund des beim multiplen Myelom zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung der Symptomatik relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte herangezogen.

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS liegt im Detail für das Symptom Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor.

Für die übrigen Symptome liegen in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Insgesamt liegt somit im Detail ein Vorteil der Daratumumab-Kombination für das Symptom Fatigue vor.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wird in den vorliegenden Studien mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes um  $\geq 15$  Punkte herangezogen.

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS lässt sich für den Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen.

### Lebensqualität

#### *EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in den Studien ALCYONE und OCTANS anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 abgebildet.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Aufgrund des beim multiplen Myelom zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung der Lebensqualität relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte herangezogen.

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS liegt für den globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor.

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS lassen sich für die übrigen Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion,

kognitive Funktion, soziale Funktion) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Insgesamt zeigt sich somit im Detail ein Vorteil der Daratumumab-Kombination für den globalen Gesundheitsstatus.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Es traten in der Studie ALCYONE bei nahezu allen und in der Studie OCTANS bei allen Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente)*

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS lassen sich für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

### *Spezifische UEs*

Für den Endpunkt „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vor, da dieser Endpunkt in den Studien ALCYONE und OCTANS lediglich im Daratumumab-Arm erhoben wurde. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen ist anhand dieses Endpunktes nicht möglich.

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen im Endpunkt „periphere Neuropathie (schwere UEs)“.

Für die nachfolgend genannten spezifischen UEs ist eine metaanalytische Zusammenfassung nicht möglich, daher werden näherungsweise die Daten der Studie ALCYONE für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Endpunkte „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)“, „Gefäßerkrankungen (schwere UEs)“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)“ besteht in der Studie ALCYONE jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Daratumumab-Kombination.

### *Fazit zu den Nebenwirkungen*

In der Gesamtschau liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für SUE, schwere UE, und für die Abbrüche aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Für einzelne spezifische UEs zeigen sich in der Studie ALCYONE Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapie. Da sich diese Nachteile nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und schweren UE in der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS widerspiegeln, führen diese Unterschiede nicht zu einer Veränderung in der Bewertung des Zusatznutzens.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegen aus den Studien ALCYONE und OCTANS Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der Kombinationstherapie Bortezomib + Melphalan + Prednison vor. Beide Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Daratumumab-Kombination, dessen Ausmaß insgesamt als deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet wird.

Bezüglich der Morbidität liegt im Detail in der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 in der Metaanalyse ein Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie vor. In den anderen Symptomskalen sowie in der EQ-5D VAS lassen sich in der Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich in der Metaanalyse im Detail für die Funktionsskala globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie. Für die anderen Funktionsskalen lassen sich in der Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der schweren UE, SUE und bei den Abbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für einzelne spezifische UEs zeigen sich Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapie. Da sich diese Nachteile nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und schweren UE widerspiegeln, führen diese Unterschiede nicht zu einer Veränderung in der Bewertung des Zusatznutzens.

Zusammenfassend wird für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche für eine ASZT nicht geeignet sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Melphalan und Prednison festgestellt.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der metaanalytischen Zusammenfassung der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studien ALCYONE und OCTANS.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Es ergeben sich allerdings wesentliche Unsicherheiten da von den Studien auch Patientinnen und Patienten, umfasst sind, welche gemäß aktueller Eignungskriterien für eine ASZT geeignet sein könnten. Die erforderlichen Informationen, um diese Unsicherheiten vollumfänglich auszuräumen, lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben als niedrig und für die anderen Endpunkte als hoch eingestuft.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität führt die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotential. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt ein hohes Verzerrungspotential in den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) vor, da vereinzelt Personen in die Analyse einfließen, die länger als die maximale Beobachtungsdauer nachbeobachtet wurden. Zudem sind einige Endpunkte der Nebenwirkungen infolge der fehlenden Verblindung potentiell verzerrt.

Ausgehend von einer erhöhten Ergebnissicherheit der metaanalytischen Zusammenfassung lässt sich unter Berücksichtigung der voranstehend genannten, relevanten Unsicherheiten insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab ableiten.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Daratumumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 22. März 2019 über die Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung Erwachsener mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA u.a. Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für diese Nutzenbewertung die Ergebnisse aus den randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien ALCYONE und OCTANS vorgelegt. Beide Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Daratumumab-Kombination, dessen Ausmaß insgesamt als deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet wird.

Bezüglich der Morbidität liegt in der Metaanalyse im EORTC QLQ-C30 im Detail für Fatigue ein Vorteil der Daratumumab-Kombination vor. In den anderen Symptomskalen sowie in der EQ-5D VAS lassen sich in der Metaanalyse weder Vorteile noch Nachteile feststellen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich in der Metaanalyse im EORTC QLQ-C30 im Detail für den globalen Gesundheitsstatus ein Vorteil der Daratumumab-Kombination. Für die anderen Funktionsskalen lassen sich in der Metaanalyse weder Vorteile noch Nachteile feststellen.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der schweren UE, SUE und bei den Abbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für einzelne spezifische UEs zeigen sich Nachteile der Daratumumab-Kombination, die nicht zu einer Veränderung in der Bewertung des Zusatznutzens führen.

Zusammenfassend wird für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem

multiplen Myelom, welche für eine ASZT nicht geeignet sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Melphalan und Prednison festgestellt.

In der Aussagesicherheit ergeben sich relevante Unsicherheiten, da von den Studien auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, welche gemäß aktueller Eignungskriterien für eine ASZT geeignet sein könnten. Die Aussagesicherheit wird insgesamt als Hinweis eingestuft.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten auf Grundlage der vorgelegten Daten plausibel.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf)

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

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung sind seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich

kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

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

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

| Bezeichnung der Therapie                                           | Behandlungsmodus                                                                                                                                               | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                        |                                                                                                                                                                |                                                  |                                     |                                               |
| Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison |                                                                                                                                                                |                                                  |                                     |                                               |
| Daratumumab                                                        | 42 – Tage – Zyklus: Woche 1 - 6: 1 x alle 7 Tage<br>Woche 7 - 54: alle 21 Tage<br>ab Woche 55 alle 28 Tage                                                     | 8,7                                              | 2 - 6                               | 21,4                                          |
| Bortezomib                                                         | 2 x innerhalb von 7 Tagen in den Wochen 1, 2, 4, 5 des ersten 42-Tage-Zyklus<br>Anschließend (Zyklus 2 – 9) je Zyklus: 1x alle 7 Tage in den Wochen 1, 2, 4, 5 | 8,7                                              | 4 - 8                               | 38,8                                          |
| Melphalan                                                          | Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen                                                                                                                                   | 8,7                                              | 4                                   | 34,8                                          |

| Bezeichnung der Therapie                                           | Behandlungsmodus                                                                                         | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)                     | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Prednison                                                          | Tag 2 – 4 der 42-Tage-Zyklen                                                                             | 8,7                                              | 3                                                       | 26,1                                          |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                              |                                                                                                          |                                                  |                                                         |                                               |
| <b>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b> |                                                                                                          |                                                  |                                                         |                                               |
| Daratumumab                                                        | Woche 1 - 8:<br>1 x alle 7 Tage<br>Woche 9 - 24:<br>alle 14 Tage<br>ab Woche 25:<br>alle 28 Tage         | 23                                               | 1                                                       | 23                                            |
| Lenalidomid                                                        | Tag 1 - 21<br>28-Tage Zyklus                                                                             | 13,0                                             | 21                                                      | 273                                           |
| Dexamethason                                                       | Tag 1, 8, 15, 22<br>28 - Tage Zyklus                                                                     | 13,0                                             | 0 (Zyklus 1 - 2)<br>2 (Zyklus 3 - 6)<br>3 (ab Zyklus 7) | 29 <sup>2</sup>                               |
| <b>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison</b>       |                                                                                                          |                                                  |                                                         |                                               |
| Bortezomib                                                         | 42-Tage-Zyklus:<br>Zyklen 1 – 4<br>jeweils 8<br>Anwendungen;<br>Zyklen 5 – 9<br>jeweils 4<br>Anwendungen | 8,7                                              | 4 – 8                                                   | 50,8                                          |
| Melphalan                                                          | Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen                                                                             | 8,7                                              | 4                                                       | 34,8                                          |
| Prednison                                                          | Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen                                                                             | 8,7                                              | 4                                                       | 34,8                                          |
| <b>Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>  |                                                                                                          |                                                  |                                                         |                                               |
| <b>Induktion</b>                                                   |                                                                                                          |                                                  |                                                         |                                               |
| Bortezomib                                                         | an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus                                                         | 8                                                | 4                                                       | 32                                            |
| Lenalidomid                                                        | Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus                                                                          | 8                                                | 14                                                      | 112                                           |

<sup>2</sup> An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet

| Bezeichnung der Therapie                                                    | Behandlungsmodus                                              | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Dexamethason                                                                | An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus | 8                                                | 8                                   | 64                                            |
| Folgebehandlung                                                             |                                                               |                                                  |                                     |                                               |
| Lenalidomid                                                                 | Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus                               | 7                                                | 21                                  | 147                                           |
| Dexamethason                                                                | an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus             | 7                                                | 4                                   | 28                                            |
| Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison                       |                                                               |                                                  |                                     |                                               |
| Thalidomid                                                                  | Tag 1 – 42 eines 42-Tage-Zyklus                               | 8,7                                              | 42                                  | 365                                           |
| Melphalan                                                                   | Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus                                | 8,7                                              | 4                                   | 34,8                                          |
| Prednison                                                                   | Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus                                | 8,7                                              | 4                                   | 34,8                                          |
| Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason <sup>3</sup> |                                                               |                                                  |                                     |                                               |
| Bortezomib                                                                  | Tag 1, 4, 8, 11 eines 21 -Tage Zyklus                         | 17,4                                             | 4                                   | 69,6                                          |
| Cyclophosphamid                                                             | Tag 1 eines 21 -Tage Zyklus                                   | 17,4                                             | 1                                   | 17,4                                          |
| Dexamethason                                                                | Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9,11, 12 eines 21 -Tage Zyklus             | 17,4                                             | 8                                   | 139,2                                         |

<sup>3</sup> vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)

## Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916) <sup>4</sup>.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

## Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

| Bezeichnung der Therapie                                    | Dosierung/<br>Anwendung            | Dosis/<br>Patientin<br>bzw.<br>Patient/<br>Behand-<br>lungs-<br>tage | Verbrauch nach<br>Wirkstärke/<br>Behandlungstag | Behand-<br>lungstage/<br>Patientin<br>bzw.<br>Patient/<br>Jahr | Jahresdurch-<br>schnitts-<br>verbrauch<br>nach<br>Wirkstärke |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                 |                                    |                                                                      |                                                 |                                                                |                                                              |
| Daratumumab                                                 | 1 800 mg                           | 1 800 mg                                                             | 1 x 1 800 mg                                    | 21,4                                                           | 21,4 x<br>1 800 mg                                           |
| Bortezomib                                                  | 1,3 mg/m <sup>2</sup> =<br>2,5 mg  | 2,5 mg                                                               | 1 x 2,5 mg                                      | 38,8                                                           | 38,8 x 2,5 mg                                                |
| Melphalan                                                   | 9 mg/m <sup>2</sup> =<br>17,2 mg   | 17,2 mg                                                              | 9 x 2 mg                                        | 34,8                                                           | 313,2 x 2 mg                                                 |
| Prednison                                                   | 60 mg/m <sup>2</sup> =<br>114,6 mg | 114,6 mg                                                             | 2 x 50 mg +<br>1 x 20 mg                        | 26,1                                                           | 52,2 x 50 mg<br>+<br>26,1 x 20 mg                            |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                              |                                    |                                                                      |                                                 |                                                                |                                                              |
| Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason |                                    |                                                                      |                                                 |                                                                |                                                              |
| Daratumumab                                                 | 1 800 mg                           | 1 800 mg                                                             | 1 x 1 800 mg                                    | 23                                                             | 23 x<br>1 800 mg                                             |
| Lenalidomid                                                 | 25 mg                              | 25 mg                                                                | 1 x 25 mg                                       | 273                                                            | 273 x 25 mg                                                  |
| Dexamethason                                                | 40 mg                              | 40 mg                                                                | 40 mg                                           | 29                                                             | 29 x 40 mg                                                   |
| Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison       |                                    |                                                                      |                                                 |                                                                |                                                              |

<sup>4</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, 18 Jahre und älter), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

| Bezeichnung der Therapie                                       | Dosierung/Anwendung              | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Bortezomib                                                     | 1,3 mg/m <sup>2</sup> = 2,5 mg   | 2,5mg                                          | 1 x 2,5 mg                                | 50,8                                          | 50,8 x 2,5 mg                                |
| Melphalan                                                      | 9 mg/m <sup>2</sup> = 17,2 mg    | 17,2 mg                                        | 9 x 2 mg                                  | 34,8                                          | 313,2 x 2 mg                                 |
| Prednison                                                      | 60 mg/m <sup>2</sup> = 114,6 mg  | 114,6 mg                                       | 2 x 50 mg + 1 x 20 mg                     | 34,8                                          | 69,6 x 50 mg + 34,8 x 20 mg                  |
| Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason     |                                  |                                                |                                           |                                               |                                              |
| Induktion                                                      |                                  |                                                |                                           |                                               |                                              |
| Bortezomib                                                     | 1,3 mg/m <sup>2</sup> = 2,5 mg   | 2,5 mg                                         | 1 x 2,5 mg                                | 32                                            | 32 x 2,5 mg                                  |
| Lenalidomid                                                    | 25 mg                            | 25 mg                                          | 1 x 25 mg                                 | 112                                           | 112 x 25 mg                                  |
| Dexamethason                                                   | 20 mg                            | 20 mg                                          | 1 x 20 mg                                 | 64                                            | 64 x 20 mg                                   |
| Folgebehandlung                                                |                                  |                                                |                                           |                                               |                                              |
| Lenalidomid                                                    | 25 mg                            | 25 mg                                          | 1 x 25 mg                                 | 147                                           | 147 x 25 mg                                  |
| Dexamethason                                                   | 40 mg                            | 40 mg                                          | 1 x 40 mg                                 | 28                                            | 28 x 40 mg                                   |
| Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison          |                                  |                                                |                                           |                                               |                                              |
| Thalidomid                                                     | 200 mg                           | 200 mg                                         | 4 x 50 mg                                 | 365                                           | 1 460 x 50 mg                                |
| Melphalan                                                      | 0,25 mg/kg = 19,4 mg             | 19,4 mg                                        | 10 x 2 mg                                 | 34,8                                          | 348 x 2 mg                                   |
| Prednison                                                      | 2 mg/kg = 155,4 mg               | 155,4 mg                                       | 3 x 50 mg + 1 x 5 mg                      | 34,8                                          | 104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg                  |
| Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason |                                  |                                                |                                           |                                               |                                              |
| Bortezomib                                                     | 1,3 mg/m <sup>2</sup> = 2,5 mg   | 2,5 mg                                         | 1 x 2,5 mg                                | 69,6                                          | 69,6 x 2,5 mg                                |
| Cyclophosphamid                                                | 900 mg/m <sup>2</sup> = 1 719 mg | 1 719 mg                                       | 2 x 1 000 mg <sup>5</sup>                 | 17,4                                          | 34,8 x 1 000 mg                              |
| Dexamethason                                                   | 40 mg                            | 40 mg                                          | 1 x 40 mg                                 | 139,2                                         | 139,2 x 40 mg <sup>2</sup>                   |

<sup>5</sup> Die Applikation hat gemäß Anlage VI der Arzneimittel – Richtlinie intravenös zu erfolgen.

## Kosten:

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

## **Kosten der Arzneimittel:**

### Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                          | Packungsgröße | Kosten (Apotheken abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                                                                                                |               |                                |                    |                     |                                                       |
| Daratumumab 1 800 mg                                                                                                                              | 1 ILO         | 5 937,34 €                     | 2,00 €             | 0,00 €              | 5 935,34 €                                            |
| Bortezomib 2,5 mg                                                                                                                                 | 1 PIJ         | 185,37 €                       | 2,00 €             | 8,26 €              | 175,11 €                                              |
| Melphalan 2 mg                                                                                                                                    | 50 FTA        | 54,22 €                        | 2,00 €             | 2,38 €              | 49,84 €                                               |
| Prednison 20 mg <sup>6</sup>                                                                                                                      | 50 TAB        | 20,91 €                        | 2,00 €             | 0,76 €              | 18,15 €                                               |
| Prednison 50 mg <sup>6</sup>                                                                                                                      | 50 TAB        | 68,06 €                        | 2,00 €             | 4,49 €              | 61,57 €                                               |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                                                                             |               |                                |                    |                     |                                                       |
| Bortezomib 2,5 mg                                                                                                                                 | 1 PIJ         | 185,37 €                       | 2,00 €             | 8,26 €              | 175,11 €                                              |
| Cyclophosphamid 1 000 mg                                                                                                                          | 6 PIJ         | 127,45 €                       | 2,00 €             | 6,43 €              | 119,02 €                                              |
| Daratumumab 1 800 mg                                                                                                                              | 1 ILO         | 5 937,34 €                     | 2,00 €             | 0,00 €              | 5 935,34 €                                            |
| Dexamethason 40 mg <sup>6</sup>                                                                                                                   | 50 TAB        | 188,03 €                       | 2,00 €             | 0,00 €              | 186,03 €                                              |
| Dexamethason 20 mg <sup>6</sup>                                                                                                                   | 50 TAB        | 118,88 €                       | 2,00 €             | 0,00 €              | 116,88 €                                              |
| Dexamethason 20 mg <sup>6</sup>                                                                                                                   | 20 TAB        | 54,09 €                        | 2,00 €             | 0,00 €              | 52,09 €                                               |
| Lenalidomid 25 mg <sup>6</sup>                                                                                                                    | 63 HKP        | 117,32 €                       | 2,00 €             | 8,38 €              | 106,94 €                                              |
| Melphalan 2 mg                                                                                                                                    | 50 FTA        | 54,22 €                        | 2,00 €             | 2,38 €              | 49,84 €                                               |
| Prednison 5 mg <sup>6</sup>                                                                                                                       | 50 TAB        | 14,18 €                        | 2,00 €             | 0,23 €              | 11,95 €                                               |
| Prednison 20 mg <sup>6</sup>                                                                                                                      | 50 TAB        | 20,91 €                        | 2,00 €             | 0,76 €              | 18,15 €                                               |
| Prednison 50 mg <sup>6</sup>                                                                                                                      | 50 TAB        | 68,06 €                        | 2,00 €             | 4,49 €              | 61,57 €                                               |
| Thalidomid 50 mg                                                                                                                                  | 28 HKP        | 568,02 €                       | 2,00 €             | 31,84 €             | 534,18 €                                              |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten |               |                                |                    |                     |                                                       |

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2024

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

<sup>6</sup> Festbetrag

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

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

| Bezeichnung der Therapie                                                                          | Packungsgröße     | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) |                   |                               |                    |                     |                                                       |                      |                                     |
| Dexamethason 20 mg <sup>6</sup>                                                                   | 50 TAB            | 118,88 €                      | 2,00 €             | 0,00 €              | 116,88 €                                              | 21,4                 | 50,02 €                             |
| Paracetamol 500 – 1 000 mg <sup>6</sup>                                                           | 20 TAB (500 mg)   | 3,47 €                        | 0,17 €             | 0,15 €              | 3,15 €                                                | 21,4                 | 3,37 €                              |
|                                                                                                   | 10 TAB (1 000 mg) | 3,32 €                        | 0,17 €             | 0,14 €              | 3,01 €                                                |                      | 6,44 €                              |
| Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg                                                                        | 5 ILO (4 mg)      | 23,72 €                       | 2,00 €             | 5,29 €              | 16,43 €                                               | 21,4                 | 140,64 €                            |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                    |                   |                               |                    |                     |                                                       |                      |                                     |
| Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)                                     |                   |                               |                    |                     |                                                       |                      |                                     |
| Dexamethason 40 mg <sup>6</sup>                                                                   | 50 TAB            | 188,03 €                      | 2,00 €             | 0,00 €              | 186,03 €                                              | 23                   | 85,57 €                             |
| Paracetamol 500 – 1 000 mg <sup>6</sup>                                                           | 20 TAB (500 mg)   | 3,47 €                        | 0,17 €             | 0,15 €              | 3,15 €                                                | 23                   | 3,62 €                              |
|                                                                                                   | 10 TAB (1 000 mg) | 3,32 €                        | 0,17 €             | 0,14 €              | 3,01 €                                                |                      | 6,92 €                              |
| Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg                                                                        | 5 ILO (4 mg)      | 23,72 €                       | 2,00 €             | 5,29 €              | 16,43 €                                               | 23                   | 151,16 €                            |
| Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten                                              |                   |                               |                    |                     |                                                       |                      |                                     |

Bei einer Therapie mit Daratumumab und Lenalidomid sind die Patientinnen und Patienten auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus (HBV-) Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>7</sup>. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

| Bezeichnung der Therapie                 | Bezeichnung der Leistung        | Anzahl | Kosten pro Einheit | Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|------------------------------------------|---------------------------------|--------|--------------------|---------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>       |                                 |        |                    |                                       |
| Daratumumab                              | HBs-Antigen (GOP 32781)         | 1      | 5,50 €             | 5,50 €                                |
|                                          | anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | 1      | 5,50 €             | 5,50 €                                |
|                                          | anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | 1      | 5,90 €             | 5,90 €                                |
|                                          | HBV-DNA (GOP 32817)             | 1      | 89,50 €            | 89,50 €                               |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>    |                                 |        |                    |                                       |
| Daratumumab<br>Lenalidomid<br>Thalidomid | HBs-Antigen (GOP 32781)         | 1      | 5,50 €             | 5,50 €                                |
|                                          | anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | 1      | 5,50 €             | 5,50 €                                |
|                                          | anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | 1      | 5,90 €             | 5,90 €                                |

7 Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-011l\\_S3\\_Hepatitis\\_B\\_Virusinfektionen\\_Prophylaxe\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2011-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf)  
S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf)

| Bezeichnung der Therapie    | Bezeichnung der Leistung        | Anzahl | Kosten pro Einheit | Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|-----------------------------|---------------------------------|--------|--------------------|---------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel |                                 |        |                    |                                       |
| Daratumumab                 | HBs-Antigen (GOP 32781)         | 1      | 5,50 €             | 5,50 €                                |
|                             | anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | 1      | 5,50 €             | 5,50 €                                |
|                             | anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | 1      | 5,90 €             | 5,90 €                                |
|                             | HBV-DNA (GOP 32817)             | 1      | 89,50 €            | 89,50 €                               |
|                             | HBV-DNA (GOP 32817)             | 1      | 89,50 €            | 89,50 €                               |

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

### Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

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

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

### Ausnahme von der Benennung

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

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

## Rechtswirkungen der Benennung

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

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

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Daratumumab (Darzalex); Darzalex 1 800 mg Injektionslösung; Stand: Februar 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fanden mehrere Überprüfungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie zuletzt neu bestimmt.

Am 30. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Daratumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

| <b>Sitzung</b>              | <b>Datum</b>                     | <b>Beratungsgegenstand</b>                                                           |
|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Unterausschuss Arzneimittel | 22. Mai 2018                     | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                       |
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. November 2023                | Letzte Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie                             |
| AG § 35a                    | 4. April 2024                    | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung   |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. April 2024                    | Durchführung der mündlichen Anhörung                                                 |
| AG § 35a                    | 17. April 2024<br>30. April 2024 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Mai 2024                      | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage                                          |

|        |              |                                              |
|--------|--------------|----------------------------------------------|
| Plenum | 16. Mai 2024 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL |
|--------|--------------|----------------------------------------------|

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Mai 2024 (BAnz AT 27.06.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

### I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 22. März 2019 (BAnz AT 16.05.2019 B5) zuletzt geändert am 19. Januar 2023 (BAnz AT 10.02.2023 B3) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 18. März 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

## **Daratumumab**

Beschluss vom: 16. Mai 2024

In Kraft getreten am: 16. Mai 2024

BAnz AT 12.07.2024 B4

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. August 2018):**

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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):**

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL)

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber Bortezomib, Melphalan und Prednison:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>8</sup>

Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ↑↑                                      | Vorteil im Gesamtüberleben.                                                                                                          |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vorteil beim Symptom Fatigue.                                       |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ↔                                       | Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vorteil in der Funktionsskala globaler Gesundheitsstatus. |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ↔                                       | Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteile bei spezifischen UEs.                           |
| <p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p> |                                         |                                                                                                                                      |

### Offene, randomisierte Phase III-Studien ALCYONE, OCTANS

- Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP) vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP)
- ALCYONE: finaler Datenschnitt vom 31. Mai 2023 (nach 382 Todesereignissen), zusätzlich für den Endpunkt Gesamtüberleben: ursprünglich geplanter finaler Datenschnitt vom 14. Oktober 2021 (nach 330 Todesereignissen)
- OCTANS: finaler Datenschnitt vom 23. Dezember 2022

<sup>8</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-127), sofern nicht anders indiziert.

- Metaanalytische Zusammenfassung beider Studien, außer für einige spezifische UEs (nur ALCYONE)

## Mortalität

| Endpunkt Studie                                                                                                                                 | Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                            | Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                            | Intervention vs. Kontrolle                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                 | N                                                | Mediane Überlebenszeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N                                  | Mediane Überlebenszeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |                                                              |
| <b>Gesamtüberleben (ursprünglich geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben der Studie ALCYONE<sup>b</sup>, Datenschnitt 14. Oktober 2021)</b> |                                                  |                                                                                                            |                                    |                                                                                                            |                                                              |
| ALCYONE                                                                                                                                         | 350                                              | n. e. 143 (40,9)                                                                                           | 356                                | 53,59 [46,32; 60,91] 187 (52,5)                                                                            | 0,66 [0,53; 0,82]; < 0,001 <sup>c</sup><br>AD: n.b.          |
| OCTANS                                                                                                                                          | 146                                              | n. e. [54,67; n. b.] 33 (22,6)                                                                             | 74                                 | n. e. [41,49; n. b.] 23 (31,1)                                                                             | 0,60 [0,35; 1,03]; 0,060 <sup>c</sup>                        |
| Gesamt                                                                                                                                          |                                                  |                                                                                                            |                                    |                                                                                                            | 0,65 [0,53; 0,80]; < 0,001 <sup>d</sup>                      |
| <b>Gesamtüberleben (finale Analyse zum Gesamtüberleben der Studie ALCYONE<sup>e</sup>, Datenschnitt 31. Mai 2023)</b>                           |                                                  |                                                                                                            |                                    |                                                                                                            |                                                              |
| ALCYONE                                                                                                                                         | 350                                              | 82,96 [72,48; n. b.] 172 (49,1)                                                                            | 356                                | 53,59 [46,32; 60,91] 217 (61,0)                                                                            | 0,65 [0,53; 0,80]; < 0,001 <sup>c</sup><br>AD: +29,37 Monate |
| OCTANS                                                                                                                                          | 146                                              | n. e. [54,67; n. b.] 33 (22,6)                                                                             | 74                                 | n. e. [41,49; n. b.] 23 (31,1)                                                                             | 0,60 [0,35; 1,03]; 0,060 <sup>c</sup>                        |
| Gesamt                                                                                                                                          |                                                  |                                                                                                            |                                    |                                                                                                            | 0,64 [0,53; 0,78]; < 0,001 <sup>f</sup>                      |

## Morbidität

| Endpunkt<br>Studie                                                                | Daratumumab +<br>Bortezomib + Melphalan +<br>Prednison |                                                                                                                       | Bortezomib + Melphalan +<br>Prednison |                                                                                                                       | Intervention vs.<br>Kontrolle                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                                   | N                                                      | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                     | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |                                                         |
| <b>Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>g</sup></b>                            |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       |                                                         |
| ALCYONE                                                                           | 350                                                    | 36,40 [32,13; 45,67]<br>235 (67,1)                                                                                    | 356                                   | 19,29 [18,00; 20,66]<br>294 (82,6)                                                                                    | 0,43 [0,36; 0,52];<br>< 0,0001<br>AD: + 17,11<br>Monate |
| OCTANS                                                                            | 146                                                    | 38,67 [30,55; 44,16]<br>73 (50,0)                                                                                     | 74                                    | 19,15 [15,13; 22,08]<br>46 (62,2)                                                                                     | 0,35 [0,23; 0,52];<br>< 0,0001<br>AD: + 19,52<br>Monate |
| <b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>h</sup>)</b> |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       |                                                         |
| Fatigue                                                                           |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       |                                                         |
| ALCYONE                                                                           | 350                                                    | 45,93 [24,05; 68,83]<br>137 (39,1)                                                                                    | 356                                   | 17,05 [11,60; 33,38]<br>135 (37,9)                                                                                    | 0,78 [0,61; 1,00];<br>0,049<br>AD: + 28,88<br>Monate    |
| OCTANS                                                                            | 146                                                    | 17,97 [8,41; 34,86]<br>74 (50,7)                                                                                      | 74                                    | 8,80 [5,55; n. b.]<br>34 (45,9)                                                                                       | 0,71 [0,46; 1,09];<br>0,117                             |
| Gesamt                                                                            |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       | 0,76 [0,61; 0,94];<br>0,013 <sup>f</sup>                |
| Übelkeit und Erbrechen                                                            |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       |                                                         |
| ALCYONE                                                                           | 350                                                    | 77,31 [59,40; n. b.]<br>109 (31,1)                                                                                    | 356                                   | n. e. [33,74; n. b.]<br>95 (26,7)                                                                                     | 0,87 [0,66; 1,16];<br>0,344                             |
| OCTANS                                                                            | 146                                                    | 51,19 [33,02; n. b.]<br>49 (33,6)                                                                                     | 74                                    | n. b. [21,78; n. b.]<br>16 (21,6)                                                                                     | 1,18 [0,65; 2,14];<br>0,588                             |
| Gesamt                                                                            |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       | 0,92 [0,71; 1,19];<br>0,521 <sup>f</sup>                |

| Endpunkt Studie        | Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                           | Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                           | Intervention vs. Kontrolle<br>HR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert<br>Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup> |
|------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | N                                                | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) | N                                  | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                                                                                  |
| <b>Schmerzen</b>       |                                                  |                                                                                                           |                                    |                                                                                                           |                                                                                                  |
| ALCYONE                | 350                                              | 79,47 [44,65; n. b.]<br>118 (33,7)                                                                        | 356                                | 33,38 [18,14; 39,88]<br>116 (32,6)                                                                        | 0,75 [0,57; 0,98];<br>0,033<br>AD: +46,09<br>Monate                                              |
| OCTANS                 | 146                                              | 44,09 [18,20; n. b.]<br>62 (42,5)                                                                         | 74                                 | 27,43 [11,14; n. b.]<br>25 (33,8)                                                                         | 1,01 [0,62; 1,64];<br>0,966                                                                      |
| Gesamt                 |                                                  |                                                                                                           |                                    |                                                                                                           | 0,80 [0,64; 1,02];<br>0,072 <sup>f</sup>                                                         |
| <b>Dyspnoe</b>         |                                                  |                                                                                                           |                                    |                                                                                                           |                                                                                                  |
| ALCYONE                | 350                                              | 58,32 [34,56; n. b.]<br>125 (35,7)                                                                        | 356                                | n. e. [33,64; n. b.]<br>91 (25,6)                                                                         | 1,07 [0,81; 1,41];<br>0,623                                                                      |
| OCTANS                 | 146                                              | n. e. [33,71; n. b.]<br>51 (34,9)                                                                         | 74                                 | n. b. [21,55; n. b.]<br>18 (24,3)                                                                         | 1,21 [0,69; 2,10];<br>0,502                                                                      |
| Gesamt                 |                                                  |                                                                                                           |                                    |                                                                                                           | 1,10 [0,86; 1,41];<br>0,467 <sup>f</sup>                                                         |
| <b>Schlaflosigkeit</b> |                                                  |                                                                                                           |                                    |                                                                                                           |                                                                                                  |
| ALCYONE                | 350                                              | 44,16 [31,38; 63,05]<br>132 (37,7)                                                                        | 356                                | 45,67 [25,10; n. b.]<br>111 (31,2)                                                                        | 0,90 [0,69; 1,16];<br>0,410                                                                      |
| OCTANS                 | 146                                              | n. e. [17,35; n. b.]<br>59 (40,4)                                                                         | 74                                 | 17,51 [11,11; n. b.]<br>29 (39,2)                                                                         | 0,82 [0,52; 1,30];<br>0,409                                                                      |
| Gesamt                 |                                                  |                                                                                                           |                                    |                                                                                                           | 0,88 [0,70; 1,10];<br>0,267 <sup>f</sup>                                                         |

| Endpunkt<br>Studie    | Daratumumab +<br>Bortezomib + Melphalan +<br>Prednison |                                                                                                                       | Bortezomib + Melphalan +<br>Prednison |                                                                                                                       | Intervention vs.<br>Kontrolle            |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                       | N                                                      | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                     | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |                                          |
| <b>Appetitverlust</b> |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       |                                          |
| ALCYONE               | 350                                                    | n. e. [36,01; n. b.]<br>116 (33,1)                                                                                    | 356                                   | 55,13 [34,59; n. b.]<br>93 (26,1)                                                                                     | 0,98 [0,74; 1,30];<br>0,896              |
| OCTANS                | 146                                                    | 49,54 [33,02; n. b.]<br>51 (34,9)                                                                                     | 74                                    | n. e. [11,11; n. b.]<br>23 (31,1)                                                                                     | 0,84 [0,51; 1,39];<br>0,488              |
| Gesamt                |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       | 0,94 [0,74; 1,21];<br>0,648 <sup>f</sup> |
| <b>Verstopfung</b>    |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       |                                          |
| ALCYONE               | 350                                                    | n. b. [52,96; n. b.]<br>108 (30,9)                                                                                    | 356                                   | n. e. [39,88; n. b.]<br>92 (25,8)                                                                                     | 0,88 [0,66; 1,18];<br>0,394              |
| OCTANS                | 146                                                    | n. e. [32,89; n. b.]<br>48 (32,9)                                                                                     | 74                                    | 24,02 [22,05; n. b.]<br>21 (28,4)                                                                                     | 0,85 [0,50; 1,45];<br>0,548              |
| Gesamt                |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       | 0,87 [0,68; 1,13];<br>0,297 <sup>f</sup> |
| <b>Diarrhö</b>        |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       |                                          |
| ALCYONE               | 350                                                    | n. e. [62,39; n. b.]<br>104 (29,7)                                                                                    | 356                                   | n. e.<br>81 (22,8)                                                                                                    | 0,96 [0,71; 1,30];<br>0,806              |
| OCTANS                | 146                                                    | n. e. [33,68; n. b.]<br>47 (32,2)                                                                                     | 74                                    | n. e. [22,05; n. b.]<br>15 (20,3)                                                                                     | 1,07 [0,58; 1,97];<br>0,827              |
| Gesamt                |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       | 0,98 [0,75; 1,29];<br>0,888 <sup>f</sup> |

| Endpunkt Studie                                                                      | Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                  | Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                  | Intervention vs. Kontrolle               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                      | 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 <sup>a</sup>        |
| <b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>l</sup>)</b> |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                          |
| ALCYONE                                                                              | 350                                              | n. e.<br>72 (20,6)                                                                               | 356                                | n. e. [55,79; n. b.]<br>67 (18,8)                                                                | 0,81 [0,57; 1,14];<br>0,217 <sup>c</sup> |
| OCTANS                                                                               | 146                                              | n. e.<br>37 (25,3)                                                                               | 74                                 | n. e. [32,85; n. b.]<br>13 (17,6)                                                                | 1,00 [0,52; 1,91];<br>0,995 <sup>c</sup> |
| Gesamt                                                                               |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  | 0,85 [0,62; 1,15];<br>0,293 <sup>f</sup> |

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt<br>Studie                                                  | Daratumumab +<br>Bortezomib + Melphalan +<br>Prednison |                                                                                                                       | Bortezomib + Melphalan +<br>Prednison |                                                                                                                       | Intervention vs.<br>Kontrolle                        |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                     | N                                                      | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                     | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |                                                      |
| <b>EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>j</sup></b> |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       |                                                      |
| globaler Gesundheitsstatus                                          |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       |                                                      |
| ALCYONE                                                             | 350                                                    | 85,78 [68,83; n. b.]<br>105 (30,0)                                                                                    | 356                                   | 44,45 [29,44; 66,89]<br>106 (29,8)                                                                                    | 0,72 [0,55; 0,95];<br>0,023<br>AD: + 41,33<br>Monate |
| OCTANS                                                              | 146                                                    | 44,09 [32,72; n. b.]<br>51 (34,9)                                                                                     | 74                                    | 27,43 [22,05; n. b.]<br>22 (29,7)                                                                                     | 0,78 [0,47; 1,31];<br>0,354                          |
| Gesamt                                                              |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       | 0,73 [0,58; 0,93];<br>0,012 <sup>f</sup>             |
| körperliche Funktion                                                |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       |                                                      |
| ALCYONE                                                             | 350                                                    | n. e. [61,08; n. b.]<br>102 (29,1)                                                                                    | 356                                   | 39,88 [32,66; n. b.]<br>98 (27,5)                                                                                     | 0,76 [0,57; 1,01];<br>0,063                          |
| OCTANS                                                              | 146                                                    | 44,09 [32,92; n. b.]<br>51 (34,9)                                                                                     | 74                                    | n. e. [18,37; n. b.]<br>19 (25,7)                                                                                     | 1,08 [0,63; 1,85];<br>0,791                          |
| Gesamt                                                              |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       | 0,82 [0,64; 1,06];<br>0,126 <sup>f</sup>             |
| Rollenfunktion                                                      |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       |                                                      |
| ALCYONE                                                             | 350                                                    | 45,90 [28,06; 62,23]<br>134 (38,3)                                                                                    | 356                                   | 25,04 [16,85; 39,88]<br>126 (35,4)                                                                                    | 0,83 [0,64; 1,06];<br>0,138                          |
| OCTANS                                                              | 146                                                    | n. e. [33,68; n. b.]<br>54 (37,0)                                                                                     | 74                                    | 27,43 [8,80; n. b.]<br>27 (36,5)                                                                                      | 0,71 [0,43; 1,15];<br>0,162                          |
| Gesamt                                                              |                                                        |                                                                                                                       |                                       |                                                                                                                       | 0,80 [0,64; 1,01];<br>0,056 <sup>f</sup>             |

| Endpunkt Studie     | Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                  | Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                  | Intervention vs. Kontrolle<br>HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup> |
|---------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                     | 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 (%) |                                                                 |
| emotionale Funktion |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                                                 |
| ALCYONE             | 350                                              | n. b. [60,62; n. b.]<br>100 (28,6)                                                               | 356                                | 55,79 [45,67; n. b.]<br>79 (22,2)                                                                | 0,89 [0,65; 1,21];<br>0,451                                     |
| OCTANS              | 146                                              | n. e. [33,71; n. b.]<br>45 (30,8)                                                                | 74                                 | n. e.<br>15 (20,3)                                                                               | 1,01 [0,55; 1,85];<br>0,972                                     |
| Gesamt              |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  | 0,91 [0,69; 1,20];<br>0,522 <sup>f</sup>                        |
| kognitive Funktion  |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                                                 |
| ALCYONE             | 350                                              | 22,67 [11,50; 31,84]<br>166 (47,4)                                                               | 356                                | 23,36 [11,76; 25,10]<br>134 (37,6)                                                               | 0,98 [0,77; 1,25];<br>0,863                                     |
| OCTANS              | 146                                              | 16,62 [8,77; 28,35]<br>76 (52,1)                                                                 | 74                                 | 20,37 [8,35; n. b.]<br>29 (39,2)                                                                 | 0,98 [0,63; 1,53];<br>0,948                                     |
| Gesamt              |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  | 0,98 [0,79; 1,21];<br>0,852 <sup>f</sup>                        |
| soziale Funktion    |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                                                 |
| ALCYONE             | 350                                              | 60,35 [28,02; n. b.]<br>131 (37,4)                                                               | 356                                | 34,30 [17,91; 61,01]<br>114 (32,0)                                                               | 0,89 [0,69; 1,16];<br>0,388                                     |
| OCTANS              | 146                                              | 21,88 [11,24; 33,61]<br>71 (48,6)                                                                | 74                                 | 21,52 [8,35; n. b.]<br>28 (37,8)                                                                 | 0,90 [0,57; 1,43];<br>0,667                                     |
| Gesamt              |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  | 0,89 [0,71; 1,12];<br>0,324 <sup>f</sup>                        |

## Nebenwirkungen<sup>k</sup>

| Endpunkt Studie                                             | Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                        | Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                        | Intervention vs. Kontrolle               |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                             | N                                                | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br>Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) | N                                  | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br>Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>     |
| <b>Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)</b> |                                                  |                                                                                                        |                                    |                                                                                                        |                                          |
| ALCYONE                                                     | 346                                              | 0,20 [0,13; 0,26]<br>338 (97,7)                                                                        | 354                                | 0,26 [0,26; 0,33]<br>342 (96,6)                                                                        | –                                        |
| OCTANS                                                      | 144                                              | 0,03 [0,03; 0,07]<br>144 (100,0)                                                                       | 71                                 | 0,16 [0,10; 0,20]<br>71 (100,0)                                                                        | –                                        |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>         |                                                  |                                                                                                        |                                    |                                                                                                        |                                          |
| ALCYONE                                                     | 346                                              | 35,91 [23,46; 52,27]<br>186 (53,8)                                                                     | 354                                | – <sup>l</sup><br>117 (33,1)                                                                           | 1,17 [0,91; 1,50];<br>0,216              |
| OCTANS                                                      | 144                                              | 20,96 [10,64; n. b.]<br>75 (52,1)                                                                      | 71                                 | n. b. [n. b.; n. b.]<br>28 (39,4)                                                                      | 1,12 [0,72; 1,75];<br>0,620              |
| Gesamt                                                      |                                                  |                                                                                                        |                                    |                                                                                                        | 1,16 [0,93; 1,44];<br>0,187 <sup>f</sup> |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)</b>      |                                                  |                                                                                                        |                                    |                                                                                                        |                                          |
| ALCYONE                                                     | 346                                              | 0,61 [0,49; 0,95]<br>291 (84,1)                                                                        | 354                                | 0,95 [0,72; 1,08]<br>277 (78,2)                                                                        | 1,07 [0,90; 1,27];<br>0,459              |
| OCTANS                                                      | 144                                              | 0,38 [0,26; 0,46]<br>133 (92,4)                                                                        | 71                                 | 0,66 [0,33; 0,82]<br>61 (85,9)                                                                         | 1,32 [0,96; 1,82];<br>0,084              |
| Gesamt                                                      |                                                  |                                                                                                        |                                    |                                                                                                        | 1,12 [0,96; 1,31];<br>0,138 <sup>f</sup> |

| Endpunkt Studie                                                                                  | Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                  | Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                  | Intervention vs. Kontrolle               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                  | 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 (%) |                                          |
| <b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (mindestens 1 Therapiekomponente)</b> |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                          |
| ALCYONE                                                                                          | 346                                              | n. e.<br>46 (13,3)                                                                               | 354                                | – <sup>l</sup><br>40 (11,3)                                                                      | 0,81 [0,51; 1,29];<br>0,382              |
| OCTANS                                                                                           | 144                                              | n. e.<br>20 (13,9)                                                                               | 71                                 | n. b. [n. b.; n. b.]<br>6 (8,5)                                                                  | 1,38 [0,55; 3,51];<br>0,495              |
| Gesamt                                                                                           |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  | 0,90 [0,60; 1,36];<br>0,623 <sup>f</sup> |
| <b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>                                                       |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                          |
| Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion                                                      |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                          |
| ALCYONE                                                                                          | keine geeigneten Daten <sup>m</sup>              |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                          |
| OCTANS                                                                                           | keine geeigneten Daten <sup>m</sup>              |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                          |
| periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs)                                                         |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                          |
| ALCYONE                                                                                          | 346                                              | n. e.<br>10 (2,9)                                                                                | 354                                | n. e.<br>18 (5,1)                                                                                | 0,55 [0,25; 1,19];<br>0,128              |
| OCTANS                                                                                           | 144                                              | n. e.<br>5 (3,5)                                                                                 | 71                                 | n. e.<br>2 (2,8)                                                                                 | 1,09 [0,21; 5,66];<br>0,919              |
| Gesamt                                                                                           |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  | 0,62 [0,31; 1,26];<br>0,189              |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)                                       |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                          |
| ALCYONE                                                                                          | 346                                              | n. e. [76,52; n. b.]<br>108 (31,2)                                                               | 354                                | – <sup>l</sup><br>53 (15,0)                                                                      | 1,43 [1,002; 2,04];<br>0,048<br>AD: n.b. |

| Endpunkt Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                  | Bortezomib + Melphalan + Prednison |                                                                                                  | Intervention vs. Kontrolle                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 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 (%) |                                             |
| Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                             |
| ALCYONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 346                                              | n. e.<br>32 (9,2)                                                                                | 354                                | n. e.<br>8 (2,3)                                                                                 | 2,38 [1,04; 5,44];<br>0,040<br>AD: n.b.     |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                             |
| ALCYONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 346                                              | 47,77 [31,08; n. b.]<br>154 (44,5)                                                               | 354                                | n. e.<br>74 (20,9)                                                                               | 1,94 [1,45; 2,60];<br>p < 0,001<br>AD: n.b. |
| <p>a) HR, KI und p-Wert: Cox Proportional Hazard-Modell, stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (&lt; 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), bei der Studie ALCYONE außerdem nach Region (Europa vs. andere), jeweils Berechnung des IQWiG; Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied, eigene Berechnung</p> <p>b) Unter Berücksichtigung der ursprünglich geplanten Analyse nach 330 Todesereignissen in der Studie ALCYONE. Gemäß Tragenden Gründen zum Beschluss vom 2. Dezember 2021 wurden die 330 Ereignisse am 14. Oktober 2021 erreicht.</p> <p>c) p-Wert: Log-Rang-Test, stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (&lt; 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), bei der Studie ALCYONE außerdem nach Region (Europa vs. andere).</p> <p>d) Berechnung einer FEM-Metaanalyse durch das IQWiG</p> <p>e) Unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts der Studie ALCYONE nach circa 382 Todesereignissen (Datenschnitt am 31. Mai 2023)</p> <p>f) FEM-Metaanalyse des pharmazeutischen Unternehmers auf Grundlage der aggregierten Effektschätzungen der Studien ALCYONE und OCTANS</p> <p>g) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>h) Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>i) Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>j) Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>k) Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das HR nur etwa die ersten 14 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>l) keine plausiblen Angaben</p> <p>m) Auswertungen nicht geeignet für Vergleich zwischen den Studienarmen, da nur Ereignisse im Zusammenhang mit einer Daratumumab-Gabe erhoben wurden</p> <p>Verwendete Abkürzungen:<br/>AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D VAS = European Quality of Life Questionnaire 5</p> |                                                  |                                                                                                  |                                    |                                                                                                  |                                             |

Dimensions visuelle Analogskala; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FEM = Modell mit gemeinsamem Effekt (fixed effect metaanalysis); HLT = High Level Term; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

## **2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

circa 3 450 bis 3 680 Patientinnen und Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf)

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

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

## **4. Therapiekosten**

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

### **Jahrestherapiekosten:**

Zusammenfassende Dokumentation

Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

| Bezeichnung der Therapie                                    | Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                         |                                                         |
| Daratumumab                                                 | 127 016,28 €                                            |
| Bortezomib                                                  | 6 794,27 €                                              |
| Melphalan                                                   | 312,20 €                                                |
| Prednison                                                   | 73,75 €                                                 |
| Gesamt:                                                     | 134 196,50 €                                            |
| zusätzlich notwendige GKV – Kosten                          | 300,43 € – 303,51 €                                     |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                      |                                                         |
| Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason |                                                         |
| Daratumumab                                                 | 136 512,82 €                                            |
| Lenalidomid                                                 | 463,41 €                                                |
| Dexamethason                                                | 107,90 €                                                |
| Gesamt:                                                     | 137 084,12 €                                            |
| zusätzlich notwendige GKV – Kosten                          | 346,75 € - 350,05 €                                     |
| Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison       |                                                         |
| Bortezomib                                                  | 8 895,59 €                                              |
| Melphalan                                                   | 312,20 €                                                |
| Prednison                                                   | 98,34 €                                                 |
| Gesamt:                                                     | 9 306,12 €                                              |
| Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  |                                                         |
| <i>Induktion</i>                                            |                                                         |
| Bortezomib                                                  | 5 603,52 €                                              |
| Lenalidomid                                                 | 190,12 €                                                |
| Dexamethason                                                | 168,97 €                                                |
| <i>Folgebehandlung</i>                                      |                                                         |
| Lenalidomid                                                 | 249,53 €                                                |
| Dexamethason                                                | 104,18 €                                                |
| Gesamt:                                                     | 6 316,31 €                                              |
| zusätzlich notwendige GKV – Kosten                          | 106,40 €                                                |
| Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison       |                                                         |

| Bezeichnung der Therapie                                              | Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Thalidomid                                                            | 27 853,67 €                                             |
| Melphalan                                                             | 346,89 €                                                |
| Prednison                                                             | 136,88 €                                                |
| Gesamt:                                                               | 28 337,43 €                                             |
| zusätzlich notwendige GKV – Kosten                                    | 106,40 €                                                |
| <b>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason</b> |                                                         |
| Bortezomib                                                            | 12 187,66 €                                             |
| Cyclophosphamid                                                       | 690,32 €                                                |
| Dexamethason                                                          | 517,91 €                                                |
| Gesamt:                                                               | 13 395,88 €                                             |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

#### Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie                                             | Art der Leistung                                                                             | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient / Jahr | Kosten/Patientin beziehungsweise Patient / Jahr |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                   |                                                                                              |                 |                |                                                 |                                                 |
| Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) | Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung | 100 €           | 4 – 8          | 38,8                                            | 3 880 €                                         |

| Bezeichnung der Therapie                                       | Art der Leistung                                                                                  | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient / Jahr | Kosten/Patientin beziehungsweise Patient /Jahr |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                          |                                                                                                   |                 |                |                                                 |                                                |
| Bortezomib (in Kombination mit Melphalan und Prednison)        | Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung      | 100 €           | 4 – 8          | 50,8                                            | 5 080 €                                        |
| Bortezomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)   | Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung      | 100 €           | 4              | 32                                              | 3 200 €                                        |
| Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason | Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung      | 100 €           | 4              | 69,6                                            | 6 960 €                                        |
|                                                                | Cyclophosphamid: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung | 100 €           | 1              | 17,4                                            | 1 740 €                                        |

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

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

Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

r

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>

Beschluss veröffentlicht: BAnz AT 12.07.2024 B4

## **B. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. November 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Daratumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **1. Bewertungsentscheidung**

#### **1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **1.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltrans



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Daratumumab
- **Handelsname:** Darzalex
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

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

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014)

#### Modul 1

(PDF 447,72 kB)

#### Modul 2

(PDF 373,97 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,29 MB)

#### Modul 4

(PDF 40,02 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1020/>

01.03.2024 - Seite 1 von 4

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daratumumab (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.

## Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison:

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison *oder*
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie] *oder*
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Stand der Information: November 2023

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

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 3,62 MB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 243,64 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2024
  - Mündliche Anhörung: 08.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 kB)

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Daratumumab - 2023-12-01-D-1014*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 08.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. April 2024 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation                                                                                                                                                            | Eingangsdatum |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Janssen-Cilag GmbH                                                                                                                                                      | 22.03.2024    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)                                                                                                                 | 22.03.2024    |
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH                                                                                                                                         | 15.03.2024    |
| Amgen GmbH                                                                                                                                                              | 15.03.2024    |
| Fr. Prof. Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg)/ Hr. Prof. Goldschmidt (Universitätsklinik Heidelberg)                                                               | 19.03.2024    |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA                                                                                                                                    | 22.03.2024    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.                                                                                                                   | 22.03.2024    |
| DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie<br>DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom<br>GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group | 25.03.2024    |
| Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, Hr. Prof. Einsele, Universitätsklinikum Würzburg                                                                               | 25.03.2024    |

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

| Organisation, Name                                             | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|----------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Janssen-Cilag GmbH</b>                                      |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Dr. Sindern                                                | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Fr. Keuchel                                                    | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Fr. Baumgartner                                                | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Fr. Heck                                                       | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| <b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</b> |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Dr. Ludwig                                           | nein    | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    |
| Hr. Prof. Dr. Wiedemann                                        | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    |
| <b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>                         |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Dr. Krefft                                                 | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Fr. Dr. Honsek                                                 | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| <b>Amgen GmbH</b>                                              |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Dr. Ertel                                                  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| <b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>                |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Kähm                                                       | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Fr. MacDonald                                                  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |

| Organisation, Name                                    | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|-------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Dr. Rasch                                         | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| DGHO; Hr. Prof. Wörmann; DSMM; GMMG                   |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Dr. Wörmann                                 | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Fr. Prof. Dr. Weisel                                  | nein    | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    |
| DSMM; Hr. Prof. Eisele                                |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Einsele                                     | nein    | ja      | ja      | ja      | ja      | nein    |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

|                   |                                                           |
|-------------------|-----------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.03.2024                                                |
| Stellungnahme zu  | Daratumumab/Darzalex®<br>Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014 |
| Stellungnahme von | Janssen-Cilag GmbH                                        |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) hat am 01.03.2024 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Daratumumab/ Darzalex© (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison, Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014) veröffentlicht (1). Daratumumab ist zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) nicht geeignet sind (2, 3). Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Hersteller von Daratumumab Stellung.</p> <p>Auf die nachfolgenden Punkte wird im Rahmen dieser Stellungnahme zur IQWiG Nutzenbewertung im Besonderen eingegangen:</p> |                                                     |

**1. Die eingesetzten Folgetherapien weisen keine gravierenden Mängel auf und verzerren die Beurteilung des Endpunktes *Gesamtüberleben* nicht**

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine vom G-BA beauftragte Re-Bewertung der finalen Langzeitdaten der Studie ALCYONE, da die Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, zum Zeitpunkt der Erstbewertung als noch nicht abschließend bewertbar eingestuft wurden (4). Die Erstbewertung der Kombination D-VMP im vorliegenden Anwendungsgebiet fand auf Basis des dritten Datenschnittes der Studie ALCYONE (mediane Nachbeobachtungszeit von 27,8 Monaten) anhand des im Oktober 2018 eingereichten Dossiers statt.

Die Wahl der Folgetherapie erfolgte in der Studie durch den behandelnden Arzt und ist anhand des Versorgungsstandards zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung zu bewerten. Der Abgleich der ersten Folgetherapie der Patienten der Studie ALCYONE mit den damaligen Leitlinien, insbesondere der Onkopedia-Leitlinie von 2018 (5), zeigt ein konsistentes Bild zu den zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung bestehenden Therapieempfehlungen. Die erfolgten Folgetherapien sind daher adäquat und weisen keine gravierenden Mängel auf und führen somit zu keiner Verzerrung des Gesamtüberlebens.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von über 7 Jahren kann der in der Erstbewertung gezeigte Vorteil im Endpunkt *Gesamtüberleben* mit dem finalen Datenschnitt nun mit größerer Sicherheit bestätigt werden. Mit einem Hazard Ratio von 0,65 (95 %-KI: [0,53; 0,80];  $p < 0,0001$ ) und einem um etwa 2,5 Jahre längeren Überleben ist der Vorteil im Gesamtüberleben im finalen Datenschnitt erheblich.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><b>2. Aufgrund medizinischer Gesichtspunkte ist die Studie OCTANS nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen</b></p> <p>Es muss davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Patienten, der möglicherweise nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechend behandelt wurde, in der Studie OCTANS deutlich größer ist als in der Studie ALCYONE. Die im Dossier vorgelegte Analyse der EMA-Subgruppendefinition für die ASCT-Nichteignung bestätigt den Unterschied zwischen den Patientenpopulationen der Studien OCTANS und ALCYONE. Sie zeigt für die Studie OCTANS nur einen Anteil von 55% (vs. 77 % in der Studie ALCYONE) ASCT-nichtgeeigneter Patienten. Insgesamt liegt somit hinsichtlich der ASCT-Nichteignung in der Studie OCTANS eine deutlich größere Unsicherheit vor als in der Studie ALCYONE. Damit liegen konkrete medizinische Unterschiede vor, aufgrund derer sich die Studie OCTANS nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lässt. Da nur für etwas mehr als die Hälfte der Patienten in der Studie OCTANS mit hinreichender Sicherheit von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann, führt die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS zu keiner höheren Aussagesicherheit.</p> <p>Die Studie ALCYONE sollte daher maßgeblich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Studie OCTANS widerspricht dabei den Ergebnissen der Studie ALCYONE nicht. Der Einschluss in die Metaanalyse und die daraus folgende Ableitung von Unsicherheiten für die Aussagesicherheit aufgrund der Studie OCTANS ist nicht sachgerecht.</p> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><b>3. Langzeitremission ist ein patientenrelevanter und klinisch aussagekräftiger Endpunkt</b></p> <p>Mit dem von Janssen vorgelegten Nutzendossier können Langzeitdaten für das vorliegende Anwendungsgebiet mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von über 7 Jahren (86,74 Monate) in der Studie ALCYONE gezeigt werden, die es möglich machen, den Anteil der Patienten in Langzeitremission zu bestimmen (6). Das in der Literatur und im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse zunehmend diskutierte Thema Heilung und Langzeitremission im Multiplen Myelom wurde anhand einer zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bei den Freiburger Myelomtagen (7) diskutierten Definition im Dossier beleuchtet. Mit der vorliegenden Stellungnahme wird die Analyse der Langzeitremission in der Studie ALCYONE auf Grundlage einer nach Dossiererstellung in der Fachzeitschrift Haematologica publizierten Konkretisierung der Heilungsdefinition ergänzend eingereicht (8). Die Schlussfolgerung bleibt dabei dieselbe:</p> <p>Es kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine Langzeitremission erreichen. Insgesamt kann dies als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnet werden und bestätigt den erheblichen Zusatznutzen von D-VMP gegenüber VMP. Der Endpunkt ist patientenrelevant und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p><b>4. Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität ist aufgrund der verbesserten Krankheitssymptomatik und Langzeitremissionen als erheblich einzustufen</b></p> <p>Die Ergebnisse der Studie ALCYONE zeigen signifikante und patientenrelevante Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität.</p> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Neben dem Vorteil im Endpunkt <i>Langzeitremission</i> zeigen sich signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab in den Endpunkten Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome <i>Schmerz</i> und <i>Fatigue</i>. Die Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung von fast 4 Jahren (<i>Schmerz</i>) bzw. über 2,5 Jahren (<i>Fatigue</i>) ist ein relevanter Vorteil durch die Behandlung mit Daratumumab.</p> <p>Die Vorteile, die sich für die Behandlung mit Daratumumab für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen <i>Fatigue</i> und <i>Schmerz</i> sowie für den Endpunkt <i>Langzeitremission</i> zeigen, sind patientenrelevant und zur Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Das Ausmaß der Effekte ist aufgrund der patientenrelevanten und schwerwiegenden Symptomatik sowie aufgrund der bisher nicht gezeigten Dauer des Therapieerfolgs der Patienten nicht geringfügig, sondern in der Gesamtschau als erheblich einzustufen.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die vom G-BA beauftragte Re-Bewertung bestätigt die Ergebnisse der Erstbewertung mittels der finalen Langzeitdaten der Studie ALCYONE. Der in der Erstbewertung gezeigte Vorteil im Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> kann mit dem finalen Datenschnitt nun mit größerer Sicherheit bestätigt werden. Mit einem Hazard Ratio von 0,65 (95 %-KI: [0,53; 0,80]; <math>p &lt; 0,0001</math>) und einem um etwa 2,5 Jahre längeren Überleben ist der Vorteil im Gesamtüberleben im finalen Datenschnitt erheblich.</li> </ul> | <p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Der Vergleich der ersten Folgetherapie der Patienten der Studie ALCYONE mit den Leitlinien im relevanten Zeitraum zeigt ein konsistentes Bild zu den Empfehlungen der zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung bestehenden Therapieempfehlungen. Die erfolgten Folgetherapien sind adäquat und weisen keine gravierenden Mängel auf.</li><li>- Die Studie ALCYONE ist maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Studie OCTANS widerspricht nicht den Ergebnissen der Studie ALCYONE, aber aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit des Versorgungskontextes der Studie OCTANS ist eine metaanalytische Auswertung beider Studien nicht sachgerecht.</li><li>- Die Vorteile, die sich für die Behandlung mit Daratumumab für das <i>Gesamtüberleben</i> zeigen, spiegeln sich auch in der Endpunktkategorie Morbidität. Die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen <i>Fatigue</i> und <i>Schmerz</i> sowie der Endpunkt <i>Langzeitremission</i> sind aufgrund der patientenrelevanten und schwerwiegenden Symptomatik sowie der bisher nicht gezeigten Dauer des Therapieerfolgs der Patienten in der Gesamtschau als erheblich einzustufen.</li></ul> <p><b>5. Weitere Themen, zu denen Stellung genommen wird:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 5.1 Die Ergebnisse zu den Gesamtraten der <i>Schwerwiegenden UE</i> und <i>Abbruchraten wegen UE</i> sind plausibel</li></ul> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- 5.2 Der finale Datenschnitt der Studie ALCYONE ist maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens und wird durch die vom G-BA geforderte Sensitivitätsanalyse gestützt</li><li>- 5.3 Klarstellung der Darstellung der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion</li></ul> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile                                                  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <p>S. I.15, Z. 22ff,<br/>S. I.16, Z. 2ff<br/>S. I.46, Z. 8ff</p> | <p><b>1. Die eingesetzten Folgetherapien sind adäquat und verzerren die Beurteilung des Endpunktes Gesamtüberleben nicht</b></p> <p><b>Zitat IQWiG</b></p> <p><i>In den Studien ALCYONE und OCTANS hat in der 1. Folgetherapie ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten, die nicht der Leitlinienempfehlung entspricht. Dies betrifft insbesondere den Vergleichsarm, da dort aufgrund von einem früheren und häufigeren Progress ein deutlich größerer Anteil der Patientinnen und Patienten eine nicht leitliniengerechte Folgetherapie erhielt. Außerdem wurde in den Studien ALCYONE und OCTANS im Vergleichsarm bei einem im Vergleich zum heutigen Versorgungskontext sehr geringen Anteil und zum Teil erst in einer späteren Therapielinie Daratumumab eingesetzt, wohingegen im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten in der Erstlinie eine Daratumumab-basierte Therapie erhielten. In der Gesamtschau werden die beschriebenen Mängel bei den verabreichten Folgetherapien in den Studien ALCYONE und OCTANS als schwerwiegend eingeschätzt. Die gravierenden Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes berücksichtigt.</i></p> <p><i>Alle zur Ableitung des Zusatznutzens geeigneten Ergebnisse weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird hauptsächlich wegen des geringen Einsatzes von Daratumumab bei den verabreichten Folgetherapien als hoch eingestuft. [...]</i></p> |                                                         |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><i>Insgesamt wurden somit in den Studien ALCYONE und OCTANS nicht regelhaft Dreierkombinationen, sondern zu einem relevanten Anteil [...] Zweierkombinationen eingesetzt. Es ist unklar, ob nicht für einen größeren Anteil der Patientinnen und Patienten eine Dreierkombination gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie geeignet gewesen wäre und diese davon profitiert hätten.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Folgenden erläutert Janssen, warum die Auswertung des finalen Datenschnitts der Studie ALCYONE für die vorliegende Fragestellung zu keiner verzerrten Beurteilung des Endpunkts Gesamtüberleben führt und die eingesetzten Folgetherapien unter Berücksichtigung des zeitlichen Kontexts der Studie ALCYONE adäquat sind.</p> <p><u>Re-Bewertung und Auflage der Befristung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine vom G-BA beauftragte Re-Bewertung der finalen Langzeitdaten der Studie ALCYONE, da die Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, zum damaligen Zeitpunkt als noch nicht abschließend bewertbar eingestuft wurden (4). Die Erstbewertung der Kombination D-VMP im vorliegenden Anwendungsgebiet fand auf Basis der Studie ALCYONE anhand des im Oktober 2018 eingereichten Dossiers statt.</p> <p>Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von jetzt über 7 Jahren kann der damals gezeigte Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben mit dem finalen Datenschnitt nun mit größerer Sicherheit bestätigt werden. Gegenüber dem zur Erstbewertung vorliegenden Hazard Ratio (3. Datenschnitt der Studie ALCYONE) von 0,68 (95 %-KI: [0,49; 0,95]; p=0,0234) im Gesamtüberleben bestätigt sich zum finalen Datenschnitt der Effekt von</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Daratumumab bei gleichzeitiger Verkleinerung des Konfidenzintervalls. Mit einem Hazard Ratio von 0,65 (95 %-KI: [0,53; 0,80]; <math>p &lt; 0,0001</math>) und einem um etwa 2,5 Jahre längeren Überleben ist der Vorteil im Gesamtüberleben im finalen Datenschnitt erheblich.</p> <p><u><i>Das Heranziehen des heutigen Therapiestandards zur Beurteilung der Folgetherapien ist nicht sachgerecht</i></u></p> <p>Das IQWiG beurteilt insbesondere die Auswahl der <u>ersten</u> Folgetherapie anhand der aktuellen im Februar 2022 veröffentlichten S3-Leitlinie. Das IQWiG kritisiert für die erste Folgetherapie der Studie ALCYONE in Bezug auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie insbesondere den zu niedrigen Einsatz von Daratumumab, Dreifachkombinationen und den Einsatz nicht empfohlener Therapieregime (Cyclophosphamid + Dexamethason + Thalidomid). Aus dem Vergleich der Empfehlungen der S3-Leitlinie mit der ersten Folgetherapie der Patienten der Studie ALCYONE schlussfolgert das IQWiG schwerwiegende sowie gravierende Mängel bei den verabreichten Folgetherapien.</p> <p>Mit Studienstart 2015 ist seit Beginn der Studie fast ein Jahrzehnt vergangen. In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Therapielandschaft für das Multiple Myelom dabei erheblich verändert (9-11). Die Therapiewahl orientiert sich dabei jeweils am Versorgungsstandard zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung. Im Folgenden wird der Therapiestandard für Patienten mit mindestens einer Vortherapie im für die Studie ALCYONE relevanten Zeitraum anhand der damals gültigen Leitlinien beleuchtet und dargestellt, warum die Wahl der Folgetherapien im zeitlichen Kontext der Studie adäquat getroffen wurde.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><u>Die erste Folgetherapie erfolgte für den überwiegenden Teil der Patienten mit Folgetherapie vor 2019</u></p> <p>Bereits zur Erstbewertung der Studie ALCYONE lag der 3. Datenschnitt vom 12.06.2018 vor (mediane Nachbeobachtungszeit von 27,8 Monaten). Zu diesem Zeitpunkt hatten bereits 171 (48,0 %) Patienten im VMP-Arm und 90 (25,7 %) Patienten im D-VMP-Arm ihre erste Folgetherapie erhalten. Zum Zeitpunkt der präspezifizierten OS-Interimsanalyse dieser Studie (Datenschnitt vom 24.06.2019, mediane Nachbeobachtungszeit von 40,1 Monaten), die im Rahmen der Erstbewertung der Studie MAIA (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521 mit Verfahrensstart am 15.02.2020) im selben Anwendungsgebiet ebenfalls dem G-BA vorgelegt wurde (12), hatten 202 (56,7 %) Patienten im VMP-Arm und 115 (32,9 %) Patienten im D-VMP-Arm ihre erste Folgetherapie erhalten. Zum finalen Datenschnitt (mediane Nachbeobachtungszeit von 86,7 Monaten) haben 243 (68,6 %) der Studienteilnehmer im VMP- bzw. 150 (43,4 %) im D-VMP-Arm mindestens eine Folgetherapie erhalten.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Erstbewertung 2018 hatten somit deutlich mehr als die Hälfte der Patienten mit Folgetherapie in beiden Studienarmen bereits ihre erste Folgetherapie erhalten (D-VMP: 60,0 % (90/150); VMP: 70,4 % (171/243)) (13). Zur OS-Interimsanalyse im Jahr 2019 hatten im D-VMP-Arm 76,7 % (115/150) und im VMP-Arm 83,1 % (202/243) der Patienten mit Folgetherapie ihre erste Folgetherapie erhalten (14). Der überwiegende Anteil der Patienten mit Folgetherapie erhielt die erste Folgetherapie somit zwischen 2015 und Mitte 2019.</p> |                                                     |

Die erste Folgetherapie entspricht dem zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung aktuellen Therapiestandard in der Studie ALCYONE

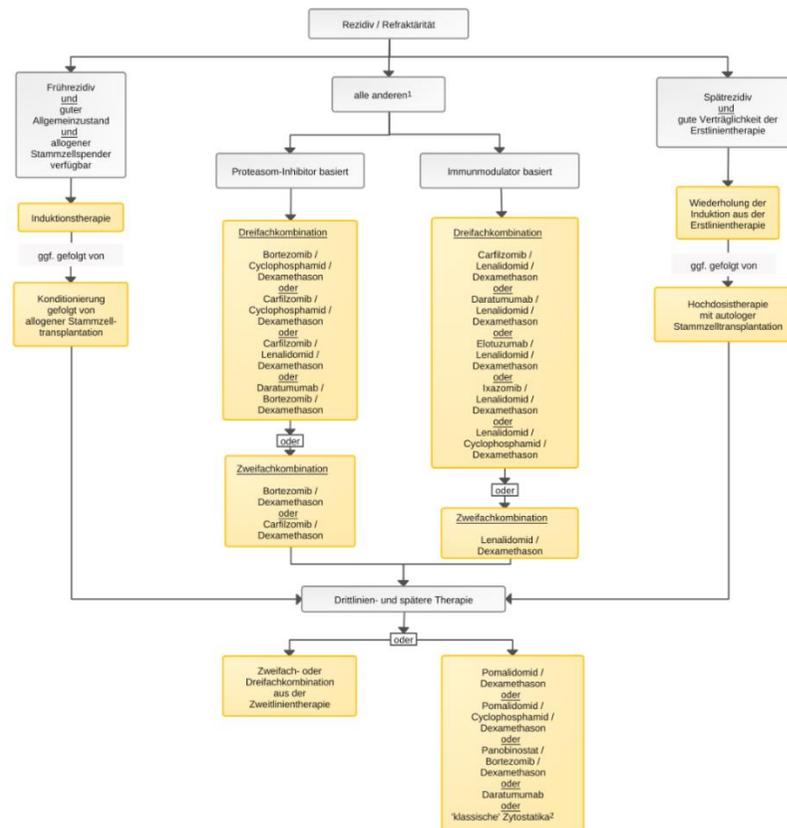
Wie auch das IQWiG erwähnt, erfolgt die Entscheidung bezüglich der Folgetherapie ohne Einschränkungen durch den behandelnden Arzt.

Die Therapieentscheidung orientiert sich am jeweils aktuellen Therapiestandard. Für die deutsche Versorgung wurde 2018 erstmals die Onkopedia-Leitlinie der DGHO zum multiplen Myelom veröffentlicht (5). Die ersten Folgetherapien in der Studie ALCYONE sind mehrheitlich bereits vor bzw. zur Veröffentlichung der Onkopedia-Leitlinie erfolgt. Diese bildet den damaligen Therapiestandard zur Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms in Deutschland adäquat ab.

Die Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie aus dem Jahr 2018 für das rezidierte bzw. refraktäre Multiple Myelom sind der Abbildung 1 zu entnehmen. Die Wahl der Arzneimittel soll sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit richten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie kann bei der Zweitlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit empfiehlt die Leitlinie einen Wechsel der Substanzklasse.

Sowohl Zweifach- als auch Dreifachkombinationen wurden empfohlen. Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der (damals) neuen Arzneimittel sind laut Leitlinie zwar wirksamer als Zweifachkombinationen, jedoch sind in Abhängigkeit der Verträglichkeit und des Ansprechens auf die Erstlinientherapie (z. B. Dauer und Tiefe der Remission sowie Verträglichkeit) auch Zweifachkombinationen indiziert. Ein bevorzugter Einsatz bestimmter aufgeführter Wirkstoffe oder Kombinationen war damals nicht ableitbar (5). Vergleichbare Empfehlungen finden sich in der Leitlinie der ESMO in der Version von 2017 (15).

## Therapie - Algorithmus im Rezidiv oder bei Refraktärität



Legende:

<sup>1</sup> Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit.

<sup>2</sup> Anthrazykline, Bendamustin, Cyclophosphamid, Melphalan.

Abbildung 1: Empfehlung der Onkopedia-Leitlinie aus dem Jahr 2018 im Rezidiv oder bei Refraktärität  
Quelle: DGHO, Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. Stand: Mai 2018 (5)

Das IQWiG kritisiert für die erste Folgetherapie der Studie ALCYONE in Bezugnahme auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie insbesondere den zu niedrigen Einsatz von Daratumumab, Dreifachkombinationen und den Einsatz nicht empfohlener Therapieregime (Cyclophosphamid + Dexamethason + Thalidomid). Das IQWiG merkt weiterhin an, dass

dies insbesondere den Vergleichsarm betreffen würde, da dort aufgrund von einem früheren und häufigeren Progress ein deutlich größerer Anteil der Patientinnen und Patienten eine nicht leitliniengerechte Folgetherapie erhielt.

In Tabelle 1 sind die am häufigsten erfolgten Folgetherapien (bei  $\geq 2\%$  der Patientinnen oder Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) in der Studie ALYCONe für die erste Folgetherapie dargestellt und um die Übereinstimmung mit der Onkopedia-Leitlinie von 2018 ergänzt. Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Grundgesamtheit der Patienten mit erster Folgetherapie je Therapiearm.

Tabelle 1: Vergleich der ersten Folgetherapie (bei  $\geq 2\%$  der Patientinnen oder Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) mit dem zur Folgetherapie bestehenden Therapiestandard

|                                                            | Patienten n (%) |             | Therapiestandard zum Zeitpunkt der Folgetherapie <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                            | D-VMP (N=346)   | VMP (N=354) |                                                               |
| Patienten mit mind. einer Folgetherapie                    | 150 (43,4)      | 243 (68,6)  |                                                               |
| <b>Therapieregime der ersten Folgetherapie<sup>a</sup></b> |                 |             |                                                               |
| Dexamethason + Lenalidomid                                 | 39 (26,0)       | 63 (25,9)   | Ja                                                            |
| Carfilzomib + Dexamethason + Lenalidomid                   | 13 (8,7)        | 15 (6,2)    | Ja                                                            |
| Dexamethason + Ixazomib + Lenalidomid                      | 10 (6,7)        | 5 (2,1)     | Ja                                                            |
| Cyclophosphamid + Dexamethason + Thalidomid                | 6 (4,0)         | 16 (6,6)    | Nein                                                          |
| Lenalidomid                                                | 5 (3,3)         | 8 (3,3)     | Nein                                                          |
| Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason                | 4 (2,7)         | 9 (3,7)     | Ja                                                            |
| Daratumumab + Dexamethason + Lenalidomid                   | 1 (0,7)         | 18 (7,4)    | Ja                                                            |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile                         | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |          |    |  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |         |         |    |                                         |       |          |    |  |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----|--|-----------------------------------------------------|---------|---------|----|-----------------------------------------|-------|----------|----|--|
|                                         | <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="371 528 1552 683"> <tr> <td data-bbox="371 528 734 603">Dexamethason + Lenalidomid + Elotuzumab</td> <td data-bbox="741 528 999 603">1 (0,7)</td> <td data-bbox="1005 528 1256 603">8 (3,3)</td> <td data-bbox="1263 528 1552 603">Ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="371 608 734 683">Bortezomib + Daratumumab + Dexamethason</td> <td data-bbox="741 608 999 683">0 (0)</td> <td data-bbox="1005 608 1256 683">11 (4,5)</td> <td data-bbox="1263 608 1552 683">Ja</td> </tr> </table> <p data-bbox="371 687 1552 847">                     a: Die Angaben beziehen sich auf den Anteil der Patienten mit mind. einer Folgetherapie.<br/>                     b: Die Beurteilung des Therapiestandards erfolgt anhand der zum Zeitpunkt der 1. Folgetherapie für das Multiple Myelom zur Verfügung stehende Onkopedia-Leitlinie (5).<br/>                     Quelle: Janssen Zusatzanalysen (16), Onkopedia-Leitlinien Multiples Myelom. Stand: Mai 2018 (5)                 </p> <p data-bbox="371 863 1552 1214">                     Mit Ausnahme der Kombinationen Cyclophosphamid + Dexamethason + Thalidomid und Lenalidomid als Monotherapie sind alle häufig eingesetzten Therapieregime Teil des Therapiestandards zum Zeitpunkt der ersten Folgetherapie und in den damaligen Leitlinien aufgeführt. Unterschiede zwischen den Studienarmen zeigen sich lediglich im Einsatz von Daratumumab, das fast ausschließlich im Vergleichsarm als Folgetherapie eingesetzt wurde. Die eingesetzten Folgetherapien können gemäß dem damaligen Therapiestandard in beiden Armen als gleichermaßen leitliniengerecht bewertet werden. Im Folgenden soll näher auf den Einsatz von Daratumumab, Thalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason sowie von Lenalidomid als Zweifachkombination mit Dexamethason und als Monotherapie eingegangen werden.                 </p> <p data-bbox="371 1230 1552 1390">                     Die Daratumumab-Dreifachkombinationen <i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> (DVd) und <i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> (DRd) wurden erst im Verlauf der Studie ALCYONE zur Therapie des Multiplen Myeloms ab der zweiten Therapielinie zugelassen (17, 18). Somit war                 </p> |          |    |  | Dexamethason + Lenalidomid + Elotuzumab             | 1 (0,7) | 8 (3,3) | Ja | Bortezomib + Daratumumab + Dexamethason | 0 (0) | 11 (4,5) | Ja |  |
| Dexamethason + Lenalidomid + Elotuzumab | 1 (0,7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 8 (3,3)  | Ja |  |                                                     |         |         |    |                                         |       |          |    |  |
| Bortezomib + Daratumumab + Dexamethason | 0 (0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 11 (4,5) | Ja |  |                                                     |         |         |    |                                         |       |          |    |  |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Daratumumab für einen Anteil an Patienten zum Zeitpunkt der ersten Folgetherapie noch nicht verfügbar. Basierend auf den in der damaligen Onkopedia-Leitlinie dargestellten Therapieregimen für die Zweitlinientherapie war ein bevorzugter Einsatz bestimmter aufgeführter Wirkstoffe oder Kombinationen und damit auch für Daratumumab nicht ableitbar. Vor diesem Hintergrund ist der Anteil von Patienten, die Daratumumab als Folgetherapie erhalten haben, im zeitlichen Kontext der Studie plausibel und kann nicht als Mangel ausgelegt werden.</p> <p>Cyclophosphamid + Dexamethason empfiehlt die Onkopedia-Leitlinie in verschiedenen Dreifachkombinationen, unter anderem mit dem Immunmodulator Lenalidomid (5). In der Studie ALCYONE ist die Kombination mit Thalidomid, welches ebenfalls zur Klasse der Immunmodulatoren gehört, bei 4 % der Patienten im D-VMP-Arm bzw. in 6,6 % im VMP-Arm als erste Folgetherapie eingesetzt worden. Die Kombination besteht hinsichtlich der eingesetzten Wirkstoffklassen aus den gleichen Komponenten (Immunmodulator + Cyclophosphamid + Dexamethason). Es ist daher insgesamt nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des Einsatzes von Thalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason als Folgetherapie auszugehen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung waren, wie zuvor erläutert, auch Zweifachkombinationen, insbesondere auch Lenalidomid + Dexamethason, Teil des Therapiestandards in der zweiten Therapielinie. Zwar empfiehlt die damalige Onkopedia-Leitlinie den Einsatz von Dreifachkombinationen, verweist dabei jedoch darauf, dass die Behandlung im Rezidiv auch abhängig von der Verträglichkeit ist (5). Die aktuelle S3-Leitlinie verweist analog ebenfalls darauf, dass die Toxizität bei Dreifachkombinationen erhöht und daher nicht für alle Patienten geeignet ist (19). 30 % der Patienten in die Studie</p> |                                                     |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>ALCYONE waren bei Einschluss in die Studie mindestens 75 Jahre alt, das Alter lag bei Einschluss in die Studie im Median bei 71 Jahren (20). Unter zusätzlicher Berücksichtigung der ASCT-Nichteignung der Studienpopulation in der ersten Therapielinie ist anzunehmen, dass nicht alle Patienten fit genug für eine Dreifachkombination waren. Vor diesem Hintergrund ist sowohl der regelmäßige Einsatz der Zweifachkombination aus Lenalidomid + Dexamethason als Folgetherapie als auch der vereinzelt Einsatz von Lenalidomid als Monotherapie plausibel.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Insgesamt sind die Patienten der Studie ALCYONE unter Berücksichtigung des damaligen Therapiestandards adäquat folgetherapiert worden. Aus den Daten lässt sich zudem nicht ableiten, dass Patienten im D-VMP-Arm aufgrund tendenziell späterer Progression anders therapiert wurden als Patienten im VMP-Arm.</p> <p>Der Vergleich der ersten Folgetherapie der Patienten der Studie ALCYONE zeigt ein konsistentes Bild zu den Empfehlungen der zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung bestehenden Therapieempfehlungen. Die erfolgten Folgetherapien sind adäquat und weisen keine gravierenden Mängel auf.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Re-Bewertung wurde beauftragt, da die Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, zum damaligen Zeitpunkt als noch nicht abschließend bewertbar eingestuft wurden. Die nun vorgelegten finalen Ergebnisse bestätigen anhand der Langzeitdaten die Ergebnisse aus der ersten Nutzenbewertung. Die erfolgten Folgetherapien sind in beiden Studienarmen adäquat und weisen keine gravierenden Mängel auf. Der Endpunkt</p> | <p>Aus den Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation der ALCYONE bzw. OCTANS-Studie geht hervor, dass verhältnismäßig wenig Daratumumab-basierte Kombinationstherapien im Vergleichsarm eingesetzt wurden.</p> <p>In der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | Gesamtüberleben ist nicht verzerrt und der Effekt kann im Ausmaß als erheblich eingestuft werden.                                                                                          | <p>die Wahl der Folgetherapien zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung leitlinienkonform erfolgt ist.</p> <p>Aus Sicht des G-BA ergeben sich vor dem Hintergrund eines in der Regel langen Krankheitsverlaufes mit mehreren aufeinanderfolgenden Therapielinien diesbezüglich zwar Unsicherheiten, jedoch stehen diese einer Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes im Endpunkt Gesamtüberleben, auch unter Berücksichtigung der vorliegende Effektstärke, nicht entgegen. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen wird der statistisch signifikante Vorteil der Daratumumab-Kombination im Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt als eine deutliche</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Verlängerung der Überlebensdauer gewertet.          |
| S. I.34, Z. 6ff | <p><b>2. Ergebnisse der Studie OCTANS stützen die positiven Ergebnisse der Studie ALCYONE und führen zu keiner Unsicherheit</b></p> <p><b>Zitat IQWiG</b></p> <p><i>Der vom pU beschriebene potenzielle Unterschied im Versorgungskontext der Studie OCTANS stellt zwar eine zusätzliche Unsicherheit dar, rechtfertigt jedoch unter Berücksichtigung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen sowie der Tatsache, dass auch in der Studie ALCYONE Patientinnen und Patienten aus Asien eingeschlossen wurden, keinen Ausschluss der Studie.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Studie OCTANS wurde in Studienzentren (n=Anzahl im jeweiligen Land) in China (n=26), Taiwan (n=3), Hong Kong (n=1), Korea (n=7) und Malaysia (n=2) durchgeführt (21). Janssen hat im Dossier dargestellt, dass in dieser Region und insbesondere in China der Anteil der Patienten, die eine ASCT erhalten, deutlich niedriger ist als in Deutschland (6). Wie im Dossier dargestellt, ist aufgrund von Daten verschiedener Transplantationsregister davon auszugehen, dass die Patientenpopulation in der Studie OCTANS hinsichtlich der ASCT-Nichteignung von der in der Studie ALCYONE abweicht. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass in der Studie OCTANS ein hoher Anteil an Patienten eingeschlossen wurde, die in Deutschland einen ASCT erhalten hätten.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Die im Dossier vorgelegte Analyse der EMA-Subgruppendefinition für die ASCT-Nichteignung bestätigt den Unterschied zwischen den Patientenpopulationen der Studien OCTANS und ALCYONE. Sie zeigt für die Studie OCTANS nur einen Anteil von 55% (vs. 77 % in der Studie ALCYONE) ASCT-nichtgeeigneter Patienten. Insgesamt liegt somit hinsichtlich der ASCT-Nichteignung in der Studie OCTANS eine deutlich größere Unsicherheit vor als in der Studie ALCYONE. Damit liegen konkrete medizinische Unterschiede vor, aufgrund derer sich die Studie OCTANS nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lässt. Ein ähnlicher Sachverhalt, in dem sich Unsicherheiten in medizinischen Gesichtspunkten aus dem Versorgungskontext ergaben, wurde zuletzt im Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab anhand der Studie LEPUS diskutiert (22).</p> <p>An dieser Stelle merkt das IQWiG ergänzend an, dass auch in der Studie ALCYONE Patienten aus dem asiatischen Raum eingeschlossen wurden. Diese wurden im Unterschied zur Studie OCTANS jedoch ausschließlich in Studienzentren in Japan (n=17) und Süd-Korea (n=7) rekrutiert (23). Die Versorgung mit Stammzelltransplantationen ist insbesondere für Plasmazellerkrankungen in Japan und Süd-Korea jedoch wesentlich näher am deutschen Versorgungsstandard als in China (24, 25). Anders als für die Studie OCTANS lässt sich aus dem asiatischen Patientenkollektiv in der Studie ALCYONE somit keine zusätzliche Unsicherheit aufgrund des Versorgungskontextes ableiten.</p> <p>Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht das IQWiG die Studie OCTANS und die Ergebnisse der Metaanalyse heran. Gleichmaßen stimmt das IQWiG Janssen zu, dass die Unterschiede im Versorgungskontext der Studie OCTANS eine zusätzliche Unsicherheit darstellen und leitet auch aus der metaanalytischen Zusammenfassung maximal einen Anhaltspunkt ab. Da das Heranziehen der Metaanalyse aus beiden Studien die</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Übertragbarkeit des Evidenzpaktes auf den deutschen Versorgungskontext auch aus Sicht des IQWiGs insgesamt verschlechtert und nicht zu einer Verbesserung der Aussagesicherheit führt, hält Janssen die Ableitung des Zusatznutzens von der Metaanalyse für nicht sachgerecht.</p> <p>Die Studie ALCYONE sollte daher maßgeblich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Studie OCTANS widerspricht dabei den Ergebnissen der Studie ALCYONE nicht. Der Einschluss in die Metaanalyse und die daraus folgende Ableitung von Unsicherheiten für die Aussagesicherheit aufgrund der Studie OCTANS ist nicht sachgerecht.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Durchführung einer Metaanalyse führt in der vorliegenden Konstellation nicht zu einer höheren Aussagesicherheit. Die Studie ALCYONE sollte daher maßgeblich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Studie OCTANS widerspricht dabei den Ergebnissen der Studie ALCYONE nicht.</p> | <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Studie OCTANS nur ergänzend dar und begründet dies mit der fehlenden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass im asiatisch-pazifischen Raum und insbesondere in China zu einem relevanten Anteil Personen keine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) erhalten haben, obschon sie für eine solche geeignet wären.</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>Aus medizinischen Gesichtspunkten resultiert aus dem höheren Anteil potentiell ASZT-geeigneter Patientinnen und Patienten der Studie OCTANS eine Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Aus den mündlichen und schriftlichen Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften ist abzuleiten, dass insbesondere im Hinblick auf die Transplantation älterer Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom und der Verfügbarkeit spezifischer Folgetherapien zumindest eine gewisse Unklarheit bezüglich der Übertragbarkeit der Studie OCTANS auf den deutschen Versorgungskontext besteht. Allerdings weisen die medizinischen Fachgesellschaften auch darauf hin,</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>dass trotz dieser möglichen Unterschiede die Studienergebnisse vergleichbar sind. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Subgruppenanalysen für das Merkmal ASZT-Nicht-Eignung weisen auf sehr ähnliche Effekte in entscheidungsrelevanten Endpunkten hin (siehe unten). Unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte werden die Ergebnisse der Studie OCTANS als hinreichend aussagekräftig bewertet und für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Das Design und die Patientencharakteristika der Studien ALCYONE und OCTANS sind vergleichbar. Zudem zeigt sich keine Heterogenität in den Studien in den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten. Daher wurden die</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>Studienergebnisse durch das IQWiG metaanalytisch zusammengefasst.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass in die Studie OCTANS ein relevant größerer Anteil von Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden ist, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ASZT geeignet sein könnten.</p> <p>Aufgrund dieser zusätzlichen Unsicherheit bezüglich der ASZT-Nicht-Eignung stellt der pharmazeutische Unternehmer die metaanalytische Zusammenfassung mit der Studie ALCYONE nur ergänzend dar.</p> <p>Aus medizinischen Gesichtspunkten resultiert aus dem höheren Anteil potentiell ASZT-geeigneter</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>Patientinnen und Patienten der Studie OCTANS eine zusätzliche Unsicherheit. Wie oben dargelegt, werden die Studienergebnisse der Studie OCTANS allerdings als hinreichend aussagekräftig bewertet und für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Entsprechend werden die beschriebenen Unsicherheiten nicht als derart gravierend eingeschätzt, dass sie unter Berücksichtigung der vergleichbaren Studiendesigns und Patientenpopulationen sowie der nicht festgestellten Heterogenität zwischen den Studien einer metaanalytischen Zusammenfassung entgegenstehen. Daher wird die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| S. I.49, Z. 3ff | <p><b>3. Langzeitremission ist ein patientenrelevanter und klinisch aussagekräftiger Endpunkt</b><br/> <b>Zitat IQWiG</b><br/> <i>In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Mortalität</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <i>Gesamtüberleben</i></li> </ul> </li> <li>▪ <i>Morbidität</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <i>Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)</i></li> <li>▫ <i>Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D</i></li> </ul> </li> <li>▪ <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <i>erhoben anhand des EORTC QLQ-C30</i></li> </ul> </li> <li>▪ <i>Nebenwirkungen</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i></li> <li>▫ <i>schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)</i></li> <li>▫ <i>Abbruch wegen UEs</i></li> <li>▫ <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i></li> <li>▫ <i>periphere Neuropathie (High Level Term [HLT], schwere UEs)</i></li> <li>▫ <i>gegebenenfalls weitere spezifische UEs</i></li> </ul> </li> </ul> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><i>Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG erwähnt nur eine Auswahl der im Dossier präsentierten patientenrelevanten Endpunkte, einzelne Endpunkte werden in der Nutzenbewertung weder erwähnt noch bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (1).</p> <p>Mit dem von Janssen vorgelegten Nutzendossier können Langzeitdaten für das vorliegende Anwendungsgebiet mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von über 7 Jahren (86,74 Monate) in der Studie ALCYONE gezeigt werden, die es möglich machen, <i>Langzeitremissionen</i> der Patienten zu untersuchen (6). Patienten in einer Langzeitremission befinden sich in einem kurativen Zustand. In diesem Zustand sind die Anzeichen der Erkrankung nicht sichtbar und es tritt keine klinische Symptomatik auf, was unter einer Dauertherapie das für den Patienten bestmögliche Therapieergebnis darstellt. Daher wird der Endpunkt Langzeitremission als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Die im Dossier verwendete Definition einer Langzeitremission im Multiplen Myelom entspricht einem klinischen Ansatz, der sich in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion wiederfindet (6, 8). Im Behandlungsarm erreichen 66 (18,9 %) Patienten und im Kontrollarm 12 (3,4 %) Patienten eine Langzeitremission im Sinne eines mindestens kompletten Ansprechens über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren. Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,90, 95 %-KI: [3,61; 13,20]; p&lt;0,0001) und das Relative Risiko (RR=5,68, 95 %-KI: [3,12; 10,34]; p&lt;0,0001) signifikante</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Unterschiede zum Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab. Insgesamt erreichen in der Studie ALCYONE 78 (11,0 %) Patienten diesen Endpunkt.</p> <p>Das Erreichen des Endpunktes geht per Definition mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (mindestens 5 Jahre bzw. 60 Monate) einher. Für Patienten in Langzeitremission zeigt sich auch nach Monat 60 eine günstige Entwicklung hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten, die keine Langzeitremission erreichen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung war die oben genannte und im Dossier verwendete Definition der Langzeitremission im Rahmen der Freiburger Myelomtage vorgestellt und diskutiert worden (7). Im Februar 2024 wurde eine entsprechende Publikation in der Zeitschrift Haematologica online veröffentlicht (8). Die Publikation in einer der führenden Fachzeitschriften unterstreicht die hohe Relevanz und Aktualität der Analysen auch im deutschen Versorgungskontext. In dieser Publikation fand im Vergleich zu der bei den Freiburger Myelomtagen präsentierten Definition, die das mindestens komplette Ansprechen heranzieht, eine Anpassung auf das <u>stringente</u> komplette Ansprechen (sCR) statt. Die Ergebnisse in Bezug auf die Studie ALCYONE wurden im Rahmen dieser Stellungnahme ausgewertet. Insgesamt befinden sich in der Studie ALCYONE 44 (6,2 %) Patienten in einer Langzeitremission gemäß der aktualisierten Definition (26). Im Behandlungsarm erreichen 38 (10,9 %) Patienten und im Kontrollarm 6 (1,7 %) Patienten eine Langzeitremission im Sinne eines stringenten kompletten Ansprechens über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren. Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=7,11, 95 %-KI: [2,96; 17,07]; p&lt;0,0001) und das Relative Risiko (RR=6,45, 95 %-KI: [2,77; 14,99]; p&lt;0,0001) signifikante Unterschiede zum Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab. Die Ergebnisse der Studie ALCYONE zeigen, dass die</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                       |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | <p>Betrachtung des mindestens kompletten Ansprechens über mindestens 5 Jahre eine messbare, klinisch aussagekräftige Definition ist, um Patienten in einer Langzeitremission zu identifizieren. Anhand der Auswertung der Langzeitdaten der Studie ALCYONE kann gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter D-VMP im Vergleich zu VMP eine Langzeitremission erreichen. Insgesamt kann dies als das Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnet werden und bestätigt den erheblichen Zusatznutzen von D-VMP gegenüber VMP.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b><br/>Der Endpunkt Langzeitremission ist patientenrelevant und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |
| S. I.63, Z. 13ff | <p><b>4. Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität ist aufgrund der verbesserten Krankheitssymptomatik und Langzeitremissionen als erheblich einzustufen</b></p> <p><b>Zitat IQWiG</b><br/><i>Morbidität</i><br/><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i><br/><i>Fatigue</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                           |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><i>Für den Endpunkt Fatigue, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich für den Endpunkt Fatigue kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.</i></p> <p><i>Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö</i></p> <p><i>Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.</i></p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p><i>Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison im Vergleich zu Bortezomib + Melphalan + Prednison, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.</i></p> |                                                     |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG zieht zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien ALCYONE und OCTANS heran und leitet für die Endpunktkategorie Morbidität unter Heranziehung der Endpunkte <i>Symptomskalen (EORTC QLQ-C30)</i> und <i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i> keinen Zusatznutzen ab. Wie bereits unter Punkt 4. erläutert, ist aus Sicht von Janssen die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Metaanalyse nicht sachgerecht. Aus Sicht von Janssen ist die Studie ALCYONE maßgeblich.</p> <p><i>Fatigue</i></p> <p>Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Daratumumab für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR = 0,78; [0,61; 0,999]; p = 0,0488). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 45,93 Monate und im Kontrollarm 17,05 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 28,9 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 22 %.</p> <p>Das IQWiG ordnet diesen Effekt als „nicht mehr als geringfügig“ ein. Diese Einschätzung hält Janssen für nicht sachgerecht. Gemäß S3-Leitlinie ist Fatigue das häufigste belastende Symptom, das die Lebensqualität der Patienten mit einem Multiplen Myelom einschränkt. Dieses Symptom (und weitere) bestmöglich zu behandeln und zu lindern, fördert die Lebensqualität in einer schwierigen und krisenhaften Lebenssituation, wie es die Diagnose eines Multiplen Myeloms darstellt (19). Fatigue kommt bei fast allen Patienten mit MM vor und erfordert eine ursachenspezifische und/oder symptomatische Therapie (19). Die</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung von über 2,5 Jahren sowie Reduktion des Risikos um 22 % hält Janssen daher für einen relevanten und nicht zu vernachlässigenden Vorteil der Therapie mit Daratumumab.</p> <p><i>Schmerz</i></p> <p>Auch für den Endpunkt Schmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Daratumumab für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (HR=0,75; [0,57; 0,98]; p=0,0325). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung beträgt im Behandlungsarm mit Daratumumab 79,47 Monate und im Kontrollarm 33,38 Monate. Es ergeben sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Verlängerung der Zeit, bis die Verschlechterung eintritt, um ca. 46 Monate und die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des Symptoms zu erleiden, um 25 %.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt den Vorteil der Therapie mit Daratumumab bezüglich der Verminderung und Verzögerung des Symptoms Schmerz nicht. Schmerzen sind neben Fatigue eines der häufigsten Symptome bei der Diagnose des Multiplen Myeloms, die hauptsächlich durch Knochenschmerzen verursacht werden und ca. 60 % der Patienten betreffen (5, 19). Zentraler Bestandteil der Schmerztherapie ist neben nicht-pharmakologischen Maßnahmen wie Physiotherapie die medikamentöse Therapie. Die Wahl der medikamentösen Therapie orientiert sich an der Schmerzintensität unter anderem auf Basis des WHO-Stufenschemas, wobei Schmerzpatienten in der ersten Stufe ein Nicht-Opioid allein oder in Kombination ggf. mit Adjuvantien erhalten. Patienten mit mittleren bis starken Schmerzen sollen starke Opioide erhalten (19). Da in der Studie ALCYONE 45 % der Patienten (n/N=318/706) mit einem Opioid therapiert wurden (23), ist das Symptom Schmerz als ein für die Patienten relevantes, schweres Symptom</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>einzuschätzen. Mit einer um fast 4 Jahre verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung des <i>Schmerzes</i> ist der Vorteil durch die Behandlung mit Daratumumab daher ebenfalls als besonders relevant einzuschätzen.</p> <p><i>Langzeitremission</i></p> <p>Die Ergebnisse und Patientenrelevanz des Endpunkts <i>Langzeitremission</i> sind in Punkt 5 dieser Stellungnahme dargestellt.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Es zeigen sich keine Nachteile für die Therapie mit Daratumumab für die Endpunktkategorie Morbidität. Die Vorteile von Daratumumab in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen <i>Fatigue</i> und <i>Schmerz</i> und <i>Langzeitremission</i>, werden vom IQWiG nicht berücksichtigt. Die Nichtberücksichtigung dieser patientenrelevanten Vorteile durch die Therapie mit Daratumumab in schwerwiegenden Symptomen des Multiplen Myeloms sowie dem Erreichen einer Langzeitremission erachtet Janssen als nicht sachgerecht.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Vorteile, die sich für die Behandlung mit Daratumumab für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen <i>Fatigue</i> und <i>Schmerz</i> sowie für den Endpunkt <i>Langzeitremission</i> zeigen, sind patientenrelevant und zur Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Das Ausmaß der Effekte in der Nutzenkategorie Morbidität ist aufgrund der patientenrelevanten und schwerwiegenden Symptomatik sowie aufgrund der bisher nicht gezeigten Dauer des Therapieerfolgs der Patienten nicht geringfügig, sondern in der Gesamtschau als erheblich einzustufen.</p> | <p>Das Design und die Patientencharakteristika der Studien ALCYONE und OCTANS sind vergleichbar. Zudem zeigt sich keine Heterogenität in den Studien in den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten. Daher wurden die Studienergebnisse durch das IQWiG metaanalytisch zusammengefasst.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass in die Studie OCTANS ein relevant größerer Anteil von Patientinnen und</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>Patienten eingeschlossen worden ist, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ASZT geeignet sein könnten.</p> <p>Aufgrund dieser zusätzlichen Unsicherheit bezüglich der ASZT-Nicht-Eignung stellt der pharmazeutische Unternehmer die metaanalytische Zusammenfassung mit der Studie ALCYONE nur ergänzend dar.</p> <p>Aus medizinischen Gesichtspunkten resultiert aus dem höheren Anteil potentiell ASZT-geeigneter Patientinnen und Patienten der Studie OCTANS eine zusätzliche Unsicherheit. Wie oben dargelegt, werden die Studienergebnisse der Studie OCTANS</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>allerdings als hinreichend aussagekräftig bewertet und für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Entsprechend werden die beschriebenen Unsicherheiten nicht als derart gravierend eingeschätzt, dass sie unter Berücksichtigung der vergleichbaren Studiendesigns und Patientenpopulationen sowie der nicht festgestellten Heterogenität zwischen den Studien einer metaanalytischen Zusammenfassung entgegenstehen. Daher wird die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie ALCYONE und OCTANS anhand</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik vor. Aufgrund des beim multiplen Myelom zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung der Symptomatik relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte herangezogen.</p> <p>In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>OCTANS liegt im Detail für das Symptom Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor.</p> <p>Für die übrigen Symptome liegen in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.</p> <p>Insgesamt liegt somit im Detail ein Vorteil der Daratumumab-Kombination für das Symptom Fatigue vor.</p> |
|                 | <p><b>5. Weitere Themen, zu denen Stellung genommen wird:</b></p>                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| S. I.51, Z. 33ff | <p><b>5.1 Die Ergebnisse zu den Gesamtraten der <i>Schwerwiegenden UE</i> und <i>Abbruchraten wegen UE</i> sind plausibel</b></p> <p><b>Zitat IQWiG</b></p> <p><i>In der Studie ALCYONE war geplant, Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bis 30 Tage über Therapieende hinaus zu beobachten (siehe Tabelle 8). Bei einer geplanten Behandlung mit 6 Chemotherapiezyklen á 42 Tage (etwa 13,5 Monate) entspricht dies einer maximalen Beobachtungsdauer von etwa 15 Monaten im Vergleichsarm. Aus der Betrachtung der jeweiligen Kaplan-Meier-Kurve des Kontrollarms der Studie ALCYONE geht hervor, dass beim Endpunkt SUEs 2 Patientinnen oder Patienten und beim Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Therapiekomponente) 1 Patientin oder 1 Patient berücksichtigt wurden, als hätten sie mehr als 42 Monate unter Beobachtung gestanden. Dies ist nicht plausibel. Auch zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Vergleichsarms für Abbruch wegen UEs (alle Therapiekomponenten) keine Person, die nach 18 Monaten noch unter Risiko stand. Die aufgrund dieser einzelnen Patientinnen und Patienten zustande kommende Schätzung des Medians der Zeit bis Ereignis im Vergleichsarm wird deshalb für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) in Tabelle 15 nicht dargestellt.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Vergleichsarm werden die Patienten mit VMP für 9 Zyklen (Länge: 42 Tage) behandelt.</p> <p>Wie im Dossier erläutert, werden die unerwünschten Ereignisse als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Dabei handelt es sich um</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftretende unerwünschte Ereignisse, oder</li> <li>• jedes unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) auf die Medikamente bezogen ist, oder</li> <li>• ein unerwünschtes Ereignis, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert oder vom Prüfarzt in der Folge als medikamentenbezogen eingestuft wird</li> </ul> <p>Sekundärmalignome werden bis zum Studienende erhoben.</p> <p>Des Weiteren bestand gemäß des Studienprotokoll Amendment 5 infolge der positiv für Daratumumab ausgefallenen Interimsanalyse für das PFS die Option, dass für Patienten des VMP-Arms auf Empfehlung des Arztes Daratumumab als Folgetherapie durch den Sponsor bereitgestellt werden konnte. Patienten des VMP-Arms, die Daratumumab als Folgetherapie über den Sponsor erhalten, verbleiben in der Nachbeobachtungsphase der Studie und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) müssen für diese Patienten bis 30 Tage nach Absetzen von Daratumumab gemeldet werden. Die Option Daratumumab als Folgetherapie durch den Sponsor bereitgestellt zu bekommen, bestand nicht für Patienten in Japan oder in anderen Ländern, in denen Daratumumab nicht zugelassen war (27).</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Das IQWiG erläutert, dass eine maximale Beobachtungsdauer von etwa 15 Monaten im Vergleichsarm für die Verträglichkeit zu erwarten ist. Daher seien Ereignisse im VMP-Arm, die nach 15 Monaten auftreten, unplausibel und die Ergebnisse zu den folgenden Verträglichkeits-Endpunkten nicht bewertbar (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SUE</li> <li>- Abbruch wegen UE (<math>\geq 1</math> Therapiekomponente)</li> <li>- Abbruch wegen UE (alle Therapiekomponenten)</li> <li>- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)</li> </ul> <p>Das IQWiG berücksichtigt jedoch nicht die zuvor genannten und zu beachtenden Nachbeobachtungszeiten für unerwünschte Ereignisse. Im Folgenden werden die vom IQWiG genannten Punkte erläutert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>SUE und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwerwiegende UEs):</i> Das späte Auftreten von Ereignissen im VMP-Arm im Endpunkt SUE ist auf Patienten zurückzuführen, die Daratumumab als Folgetherapie über den Sponsor erhalten haben <u>und</u> für die ein Daratumumab zuzuordnendes SUE bis 30 Tage nach dem Absetzen von Daratumumab dokumentiert wurde. Die beiden vom IQWiG benannten Ereignisse sind der SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> und der SOC <i>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i> zuzuordnen. Die Ereignisse sind in der jeweiligen SOC im Schweregrad SUE sowie ebenfalls in der Gesamtrate der SUE abgebildet. Die Erfassung dieser Ereignisse ist somit plausibel und entsprechend der Studienunterlagen erfolgt.</li> </ul> |                                                     |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Abbruch wegen UE (≥ 1 Therapiekomponente):</i> Bei dem beobachteten Therapieabbruch aufgrund mindestens einer Therapiekomponente handelt es sich um einen Therapieabbruch von Daratumumab, das als Folgetherapie über den Sponsor im VMP-Arm bereitgestellt wurde. Der Abbruch findet aufgrund des bereits im Punkt zuvor aufgeführten SUE der SOC <i>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i> statt. Die Erfassung dieses Ereignisses ist somit plausibel und entsprechend der Studienunterlagen erfolgt.</li> <li>- <i>Abbruch wegen UE (alle Therapiekomponenten):</i> Sofern kein unerwünschtes Ereignis für einen Endpunkt auftritt, werden die Patienten gemäß SAP 30 Tage nach letzter Behandlungsdosis bzw. zum Tag vor dem Start der Folgetherapie für diesen Endpunkt zensiert. Es ist somit plausibel, dass kein Patient im VMP-Arm in der Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes <i>Abbruch wegen UE (alle Therapiekomponenten)</i> über Monat 15 hinaus unter Risiko steht, da ein Abbruch aller Therapiekomponenten nach Monat 15 nicht stattgefunden hat. Der Patient, der ein spätes Ereignis im Endpunkt <i>Therapieabbruch aufgrund mindestens einer Therapiekomponente</i> erlitten hat, brach nicht alle Therapiekomponenten ab und hat somit kein Ereignis für diesen Endpunkt. Entsprechend ist die Zensierung dieses Patienten 30 Tage nach letzter Behandlungsdosis bzw. zum Tag vor dem Start der Folgetherapie erfolgt.</li> </ul> <p>Das Auftreten und die Erfassung aller vom IQWiG explizit benannten Ereignisse ist somit plausibel, da auch bestimmte im Protokoll definierte Unerwünschte Ereignisse bis zum Ende der Studie nachbeobachtet werden.</p> |                                                     |

| Seite,<br>Zeile                                                  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                       |                                   |                |                                       |  |  |                                 |  |                                       |                                 |  |                                       |       |     |                  |       |     |                  |                                                                  |                            |                         |                                     |                            |                |                                     |                                                            |                |                   |                                     |                |                |                                     |  |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------|---------------------------------------|--|--|---------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------------|-------|-----|------------------|-------|-----|------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|--|
|                                                                  | <p>Für die vom IQWiG benannten Endpunkte befindet sich im Anhang A dieser Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse mit Zensierung der Patienten des VMP-Armes, die Daratumumab als Folgetherapie erhalten haben, zum Zeitpunkt des Beginns der Folgetherapie bzw. 30 Tage nach letzter Studienmedikation mit VMP, je nachdem, was zuerst eintrat (26). Mittels der Sensitivitätsanalyse werden somit von insgesamt 3 Patienten des VMP-Arms die Ereignisse unter der Daratumumab-Folgetherapie zensiert. In <i>Tabelle 2</i> befindet sich eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Analysen des Dossiers gegenüber denen der Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Tabelle 2: Gegenüberstellung der Dossieranalyse und Sensitivitätsanalyse der Verträglichkeit</p> <table border="1" data-bbox="371 932 1552 1358"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Endpunkt</th> <th colspan="3">Dossieranalyse<sup>a</sup></th> <th colspan="3">Sensitivitätsanalyse<sup>b</sup></th> </tr> <tr> <th colspan="2">Median<br/>[95%-KI]<sup>d</sup></th> <th>HR<br/>[95%-KI]<br/>p-Wert<sup>c</sup></th> <th colspan="2">Median<br/>[95%-KI]<sup>d</sup></th> <th>HR<br/>[95%-KI]<br/>p-Wert<sup>c</sup></th> </tr> <tr> <th>D-VMP</th> <th>VMP</th> <th>D-VMP vs.<br/>VMP</th> <th>D-VMP</th> <th>VMP</th> <th>D-VMP vs.<br/>VMP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtrate<br/>Schwerwiegende<br/>Unerwünschte<br/>Ereignisse (SUE)</td> <td>35,91<br/>[23,46;<br/>52,27]</td> <td>41,13<br/>[41,13;<br/>NA]</td> <td>1,17<br/>[0,91;<br/>1,50]<br/>p=0,2164</td> <td>35,91<br/>[23,46;<br/>52,27]</td> <td>NA<br/>[NA; NA]</td> <td>1,21<br/>[0,94;<br/>1,56]<br/>p=0,1344</td> </tr> <tr> <td>Gesamtrate Abbruch<br/>wegen UE (≥ 1<br/>Therapiekomponente)</td> <td>NA<br/>[NA; NA]</td> <td>45,47<br/>[NA; NA]</td> <td>0,81<br/>[0,51;<br/>1,29]<br/>p=0,3823</td> <td>NA<br/>[NA; NA]</td> <td>NA<br/>[NA; NA]</td> <td>0,88<br/>[0,55;<br/>1,40]<br/>p=0,5929</td> </tr> </tbody> </table> | Endpunkt                                            | Dossieranalyse <sup>a</sup>           |                                   |                | Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>     |  |  | Median<br>[95%-KI] <sup>d</sup> |  | HR<br>[95%-KI]<br>p-Wert <sup>c</sup> | Median<br>[95%-KI] <sup>d</sup> |  | HR<br>[95%-KI]<br>p-Wert <sup>c</sup> | D-VMP | VMP | D-VMP vs.<br>VMP | D-VMP | VMP | D-VMP vs.<br>VMP | Gesamtrate<br>Schwerwiegende<br>Unerwünschte<br>Ereignisse (SUE) | 35,91<br>[23,46;<br>52,27] | 41,13<br>[41,13;<br>NA] | 1,17<br>[0,91;<br>1,50]<br>p=0,2164 | 35,91<br>[23,46;<br>52,27] | NA<br>[NA; NA] | 1,21<br>[0,94;<br>1,56]<br>p=0,1344 | Gesamtrate Abbruch<br>wegen UE (≥ 1<br>Therapiekomponente) | NA<br>[NA; NA] | 45,47<br>[NA; NA] | 0,81<br>[0,51;<br>1,29]<br>p=0,3823 | NA<br>[NA; NA] | NA<br>[NA; NA] | 0,88<br>[0,55;<br>1,40]<br>p=0,5929 |  |
| Endpunkt                                                         | Dossieranalyse <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                     |                                       | Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup> |                |                                       |  |  |                                 |  |                                       |                                 |  |                                       |       |     |                  |       |     |                  |                                                                  |                            |                         |                                     |                            |                |                                     |                                                            |                |                   |                                     |                |                |                                     |  |
|                                                                  | Median<br>[95%-KI] <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                     | HR<br>[95%-KI]<br>p-Wert <sup>c</sup> | Median<br>[95%-KI] <sup>d</sup>   |                | HR<br>[95%-KI]<br>p-Wert <sup>c</sup> |  |  |                                 |  |                                       |                                 |  |                                       |       |     |                  |       |     |                  |                                                                  |                            |                         |                                     |                            |                |                                     |                                                            |                |                   |                                     |                |                |                                     |  |
|                                                                  | D-VMP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | VMP                                                 | D-VMP vs.<br>VMP                      | D-VMP                             | VMP            | D-VMP vs.<br>VMP                      |  |  |                                 |  |                                       |                                 |  |                                       |       |     |                  |       |     |                  |                                                                  |                            |                         |                                     |                            |                |                                     |                                                            |                |                   |                                     |                |                |                                     |  |
| Gesamtrate<br>Schwerwiegende<br>Unerwünschte<br>Ereignisse (SUE) | 35,91<br>[23,46;<br>52,27]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 41,13<br>[41,13;<br>NA]                             | 1,17<br>[0,91;<br>1,50]<br>p=0,2164   | 35,91<br>[23,46;<br>52,27]        | NA<br>[NA; NA] | 1,21<br>[0,94;<br>1,56]<br>p=0,1344   |  |  |                                 |  |                                       |                                 |  |                                       |       |     |                  |       |     |                  |                                                                  |                            |                         |                                     |                            |                |                                     |                                                            |                |                   |                                     |                |                |                                     |  |
| Gesamtrate Abbruch<br>wegen UE (≥ 1<br>Therapiekomponente)       | NA<br>[NA; NA]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 45,47<br>[NA; NA]                                   | 0,81<br>[0,51;<br>1,29]<br>p=0,3823   | NA<br>[NA; NA]                    | NA<br>[NA; NA] | 0,88<br>[0,55;<br>1,40]<br>p=0,5929   |  |  |                                 |  |                                       |                                 |  |                                       |       |     |                  |       |     |                  |                                                                  |                            |                         |                                     |                            |                |                                     |                                                            |                |                   |                                     |                |                |                                     |  |

| Seite,<br>Zeile                                    | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                     |                      |                |                                     |  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                      |                   |                                     |                      |                |                                     |                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------------|--|-----------------------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="376 528 1547 646"> <tr> <td data-bbox="376 528 645 646">Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)</td> <td data-bbox="651 528 797 646">NA<br/>[79,64;<br/>NA]</td> <td data-bbox="804 528 949 646">41,13<br/>[NA; NA]</td> <td data-bbox="956 528 1102 646">1,79<br/>[1,23;<br/>2,61]<br/>p=0,0024</td> <td data-bbox="1108 528 1254 646">NA<br/>[79,64;<br/>NA]</td> <td data-bbox="1261 528 1406 646">NA<br/>[NA; NA]</td> <td data-bbox="1413 528 1547 646">1,90<br/>[1,30;<br/>2,79]<br/>p=0,0010</td> </tr> </table> <p>a: Es handelt sich um die gemäß Studienunterlagen durchgeführte Analyse der Verträglichkeit wie sie im Dossier dargestellt ist.<br/>                     b: Es handelt sich um die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse. Patienten im VMP-Arm, die protokollgemäß Daratumumab als Folgetherapie über den Sponsor erhalten haben, werden zum Zeitpunkt des Beginns der Folgetherapie bzw. 30 Tage nach letzter Studienmedikation mit VMP, je nachdem, was zuerst eintrat, zensiert.<br/>                     c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (&lt;75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR&lt;1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.<br/>                     Quelle: Janssen Zusatzanalysen (16), Janssen Zusatzanalysen (Stellungnahme) (26)</p> <p>Die Ergebnisse zeigen nur geringfügige Unterschiede und sind konsistent zu den Analysen im Dossier. Die Gesamtaussage zu den jeweiligen Sicherheitsendpunkten verändert sich nicht.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte sind protokollgemäß erfolgt. Die Auswertungen sind plausibel und sollten zur Bewertung herangezogen werden.</p> |                   |                                     |                      |                |                                     |  | Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)  | NA<br>[79,64;<br>NA] | 41,13<br>[NA; NA] | 1,79<br>[1,23;<br>2,61]<br>p=0,0024 | NA<br>[79,64;<br>NA] | NA<br>[NA; NA] | 1,90<br>[1,30;<br>2,79]<br>p=0,0010 | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) | NA<br>[79,64;<br>NA]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 41,13<br>[NA; NA] | 1,79<br>[1,23;<br>2,61]<br>p=0,0024 | NA<br>[79,64;<br>NA] | NA<br>[NA; NA] | 1,90<br>[1,30;<br>2,79]<br>p=0,0010 |  |                                                     |                      |                   |                                     |                      |                |                                     |                                                                                                                                                           |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| S. I.51, Z. 11ff | <p><b>5.2 Der finale Datenschnitt der Studie ALCYONE ist maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens und wird durch die vom GBA geforderte Sensitivitätsanalyse gestützt</b></p> <p><b>Zitat IQWiG</b></p> <p><i>Die Entscheidung zur Verschiebung der finalen Analyse auf den Zeitpunkt von ca. 382 Todesereignissen im Rahmen des Amendments 8 zum Studienprotokoll erfolgte in Kenntnis der Daten und somit potenziell ergebnisgesteuert. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden sowohl die Ergebnisse der vom G-BA geforderten Sensitivitätsanalyse als auch die finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.05.2023 dargestellt und jeweils in einer Metaanalyse mit den Ergebnissen aus der Studie OCTANS zusammengefasst. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden primär die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach Erreichen der ursprünglich geplanten 330 Ereignisse herangezogen.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Janssen stellte bereits im Dossier dar, dass die Erhöhung der Ereigniszahl erfolgte, um für die finale Analyse zum Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> die Mediane in beiden Behandlungsarmen zu erreichen.</p> <p>Bereits zum Zeitpunkt der Erstbewertung der Studie ALCYONE zeigte sich im Datenschnitt vom 12.06.2018 ein signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben (13). Die Hypothese einer Überlegenheit von D-VMP gegenüber VMP wurde anschließend in der präspezifizierten OS-Interimsanalyse vom 24. Juni 2019 bestätigt (14). Diese wurde im Kontext der Erstbewertung der Studie MAIA (12) auch dem G-BA vorgelegt und zeigte mit einem HR von 0,60 (95% KI [0,46; 0,80]; p=0,0003) eine deutliche Überlegenheit von D-VMP gegenüber VMP. Diese Analyse wurde vor Protokoll Amendment 8 durchgeführt. Für</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                             |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>die finale Analyse zum Gesamtüberleben wurde im Rahmen des Protokoll Amendments 8 die Ereigniszahl angehoben, um den Median in beiden Studienarmen zu erreichen und eine entsprechende Quantifizierung zu erlauben (27). Dieser Erkenntnisgewinn konnte nur mithilfe einer Anhebung der Ereigniszahl für die finale Analyse erreicht werden. Die in Protokoll Amendment 8 festgelegte Fallzahl von 382 Fällen beruht dabei auf einer Fallzahlkalkulation, die dem Protokoll Amendment 8 zu entnehmen ist. Wie bereits im Dossier präsentiert, war zum Zeitpunkt der ursprünglich geplanten finalen Analyse nach Erreichen von 330 OS-Ereignissen das mediane Gesamtüberleben im D-VMP Arm noch nicht erreicht.</p> <p>Konsistent mit den eingangs beschriebenen, bereits präsentierten Datenschnitten der Studie ALCYONE, zeigt sich im Gesamtüberleben für D-VMP gegenüber VMP sowohl zum Zeitpunkt des Erreichens der ursprünglich geplanten Ereigniszahl (Sensitivitätsanalyse) als auch zur tatsächlichen finalen Analyse des Gesamtüberlebens ein Vorteil im erheblichen Ausmaß. Durch die Erhöhung der Ereigniszahl ist es möglich, den Vorteil im Gesamtüberleben für D-VMP gegenüber VMP im finalen Datenschnitt mit 2,5 Jahren zu quantifizieren. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse aller anderen erfolgten Datenschnitte. Die Verwendung allein der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse führt zu einer systematischen Verkürzung der Beobachtungszeit und dem Verwurf von Daten, die zum klinischen Erkenntnisgewinn bezüglich des medianen Überlebensvorteils von der Therapie mit D-VMP gegenüber VMP beitragen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Präsentation der Ergebnisse zum Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> zum Zeitpunkt der ursprünglich geplanten finalen Analyse wurde vom G-BA als Sensitivitätsanalyse zusätzlich</p> | <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der fünfte Datenschnitt vom 31.</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | zur finalen Analyse beauftragt. Die finale Analyse zum Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> ist als maßgeblicher Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens zu betrachten und zeigt einen erheblichen Zusatznutzen im das Gesamtüberleben für Patienten, die mit VMP behandelt werden. | <p>Mai 2023 zur finalen Analyse herangezogen. Hierbei handelt es sich um den Datenschnitt nach Erreichen von etwa 382 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben, wobei die Anzahl der Ereignisse durch das Protokollamendment 8 erhöht wurde. Ursprünglich sollte die Studie nach 330 Todesfällen oder 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten beendet werden. Zum finalen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Bei der Studie ALCYONE wurde mit einem Protokollamendment die erforderliche Anzahl an Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben für den</p> |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zeitpunkt der finalen Analyse von 330 Ereignissen auf 382 Ereignisse erhöht, um in beiden Studienarmen das mediane Gesamtüberleben zu erreichen. Für die Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach Erreichen der ursprünglich geplanten 330 Ereignisse herangezogen, da die Entscheidung zur Verschiebung der finalen Analyse in Kenntnis der Daten erfolgte und somit potenziell ergebnisgesteuert war. |
| S. I.52, Z. 20ff | <p><b>5.3 Klarstellung der Darstellung der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion</b><br/> <b>Zitat IQWiG</b><br/> <i>Die dem Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse gehen in den eingeschlossenen Studien außerdem in die Auswertungen zu UEs (Gesamtraten und spezifische UEs) ein. Dass es sich bei einzelnen spezifischen UEs um die Symptome einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion handelt, ergibt sich dabei aus der Plausibilität der Symptome für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (z. B. bevorzugter</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                 | <p><i>Begriff [PT] Dyspnoe, Husten, Rachenreizung und Bronchospasmus aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) sowie aus dem typischerweise frühen Auftreten zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Daratumumab (siehe Kaplan-Meier-Kurven in I Anhang C). Sofern sich bei diesen spezifischen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt und die in I Anhang D dargestellten Häufigkeitsgrenzen überschritten werden, werden die dem Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse in der Nutzenbewertung somit über die spezifischen UEs abgebildet (siehe Tabelle 15).</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion in die Auswertungen der UE eingegangen sind und nennt beispielhaft die Gesamtraten und die von ihm definierten <i>spezifischen UE</i>.</p> <p>Es begründet die Annahme, dass es sich bei bestimmten auch für das Zytokinfreisetzungssyndrom bekannten Symptomen um Symptome einer Infusionsreaktion handeln müsse, mit dem aus Kaplan-Meier-Kurven (KM-Kurven) ersichtlichen frühen Auftreten dieser Ereignisse. Es folgert sodann, dass Infusionsreaktionen daher über diese spezifischen UE abgebildet würden, sofern sich bei diesen spezifischen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeige und die in Anhang D der Nutzenbewertung dargestellten Häufigkeitsgrenzen überschritten würden.</p> <p>Hierzu ist folgendes anzumerken:</p> |                                                         |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Die in den Studienberichten beschriebenen Infusionsreaktionen sind als UE von besonderem Interesse (AESI) aufgeführt. Infusionsreaktionen treten insbesondere während der ersten Infusion mit Daratumumab auf, daher ist in der Tat erwartbar, dass sich dies im KM-Kurvenverlauf der entsprechenden Symptome widerspiegelt und einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erklären kann. Es folgt aber aus dem frühen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ausweislich des Verlaufs der KM-Kurve und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen nicht im Umkehrschluss, dass es sich bei diesem ganz oder teilweise um eine Infusionsreaktion handeln muss.</p> <p>Als Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden Infusionsreaktionen mit Daratumumab in allen Daratumumab-Studien eng monitoriert, wobei die Zuordnung von unerwünschten Ereignissen als im Zusammenhang mit einer Infusion stehende Reaktionen durch die Prüfärzte erfolgte (27, 28). Alle Infusionsreaktionen wurden in den jeweiligen Studienberichten für die Studien ALCYONE und OCTANS nach MedDRA SOC und PT aufgelistet (14, 20, 21, 23, 29-32). Daher ist es nicht erforderlich, aus Symptomen für ein Zytokinfreisetzungssyndrom (das als Immunreaktion innerhalb von Tagen nach Gabe einer Therapie einsetzen kann) auf mögliche Infusionsreaktionen (die in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion stehen) zu schließen.</p> <p>Aus Sicht von Janssen ist klarzustellen, dass die in den Studienberichten dokumentierten Infusionsreaktionen überwiegend im Schweregrad 1 oder 2 auftraten. Das IQWiG verweist hingegen für spezifische UE auf Tabelle 15 (S. I.61f der Nutzenbewertung (1) mit folgenden SOC/PT und Schweregraden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs)</li> </ul> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) (nur ALCYONE)</li> <li>• Gefäßkrankungen (SOC, schwere UEs) (nur ALCYONE)</li> <li>• Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) (nur ALCYONE)</li> </ul> <p>Es trifft zu, dass die höhere Rate an Ereignissen bei der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> und der SOC <i>Gefäßkrankungen</i> unter Daratumumab auch auf Infusionsreaktionen zurückzuführen ist, die überwiegend im Schweregrad 1 und 2 auftraten. Ansonsten lassen sich nur wenige der in den Studien aufgetretenen Infusionsreaktionen den vom IQWiG aufgelisteten Ereignissen und Schweregraden zuordnen:</p> <p>In den Studien ALCYONE und OCTANS hatten insgesamt jeweils 4,3 % (n/N: 15/346, Studie ALCYONE) bzw. 1,4 % (n/N: 2/144, Studie OCTANS) der Patienten eine Infusionsreaktion vom Schweregrad 3 und 0,6 % (n/N: 2/346, Studie ALCYONE) bzw. 0,7 % (n/N: 1/144, Studie OCTANS) der Patienten eine Infusionsreaktion vom Schweregrad 4 (21, 23). Es wurden keine Infusionsreaktionen vom Grad 5 berichtet (21, 23). Die Infusionsreaktionen vom Schweregrad 3+4 sind größtenteils der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> (Studie ALCYONE 13/346 (3,8 %) Patienten, Studie OCTANS 1 (0,7 %) Patient) zuzuordnen (21, 23). In der SOC <i>Gefäßkrankungen</i> treten jeweils 1,7 % (n/N: 6/346, Studie ALCYONE) bzw. 0,7 % (n/N: 1/144, Studie OCTANS) vom Schweregrad 3+4 auf (21, 23).</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                       |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Kein Patient hatte im Zusammenhang mit einer Infusion ein Ereignis vom Schweregrad <math>\geq 3</math> in den spezifischen UE HLT Periphere Neuropathie und SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> (21, 23).</p> <p>Insgesamt entsprechen die in den Studien ALCYONE und OCTANS beobachteten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab. Sie treten überwiegend zu Beginn der Therapie auf und sind größtenteils vom Grad 1 und 2.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Infusionsreaktionen wurden in den Studien ALCYONE und OCTANS adäquat erhoben und wurden in den Studienberichten transparent aufgeschlüsselt nach SOC und PT dargestellt. Diese spiegeln sich in den im Dossier dargestellten Vergleichen der SOC und PT wider. Es handelt sich größtenteils um Nebenwirkungen vom Grad 1 und 2. Diese sind überwiegend den SOC <i>Erkrankungen der Atemwege (jegliche UE), des Brustraums und Mediastinums (jegliche UE) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (jegliche UE)</i> zuzuordnen.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte - Nr. 1735 - Daratumumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A23-127. Version 1.0. Stand: 28.02.2024.* 2024 [abgerufen am: 19.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7209/2023-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-1014.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7209/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-1014.pdf).
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.* Stand: November 2023. 2023.
3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung.* Stand: Feb 2024. 2024.
4. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom).* Stand: 22. März 2019. 2019 [abgerufen am: 19.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf).
5. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom.* Stand: Mai 2018. 2018 [abgerufen am: 19.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
6. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 4, Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014.* 2023 [abgerufen am: 19.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7208/2023\\_11\\_30\\_Modul4A\\_Daratumumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7208/2023_11_30_Modul4A_Daratumumab.pdf).
7. Engelhardt M, Gengenbach L, Schinke M, Tonnar X, Karantzelis N, Greil C, et al. *14th MM Meeting 2023: Is cure possible in MM; Vortrag: Overview: insights into cure options in MM.* 2023.
8. Engelhardt M, Kortüm KM, Goldschmidt H, Merz M. *Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously impossible.* Haematologica. 2024.
9. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leyboldt LB. *Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma.* Oncol Res Treat. 2021;44(12):690-699.
10. Goldschmidt H. *Multiples Myelom – bald heilbar?* Der Internist. 2021;62(5):562-570.
11. Mateos M-V, Nooka AK, Larson SM. *Moving Toward a Cure for Myeloma.* American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2022(42):643-654.
12. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 4, Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521.* 2020 [abgerufen am: 19.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3510/2020-02-14\\_Modul4A\\_Daratumumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3510/2020-02-14_Modul4A_Daratumumab.pdf).
13. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Janssen-Cilag GmbH, Daratumumab (DARZALEX®), Modul 4A, Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403.*

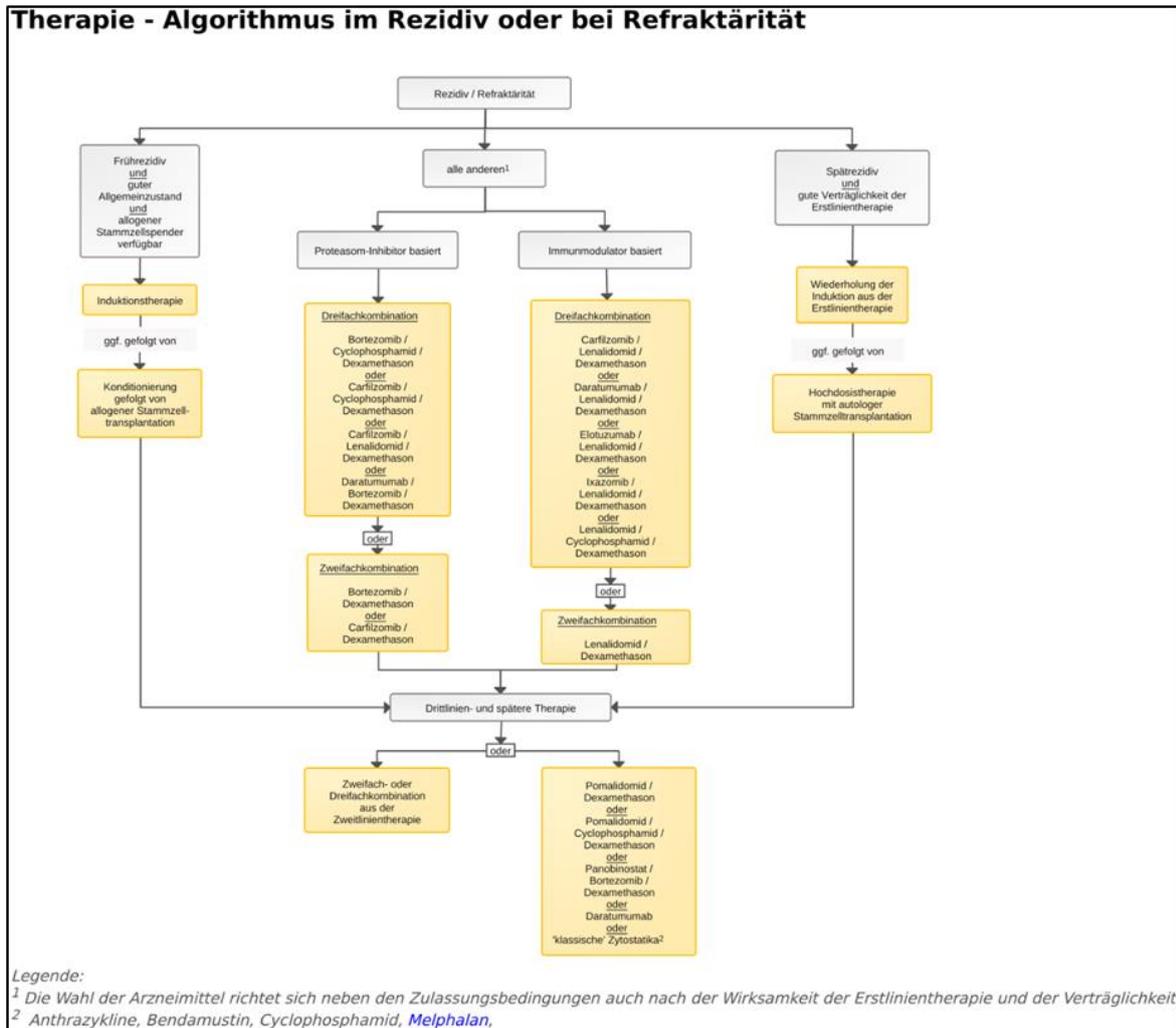
- 2018 [abgerufen am: 19.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2623/2018-09-28\\_Modul4A\\_Daratumumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2623/2018-09-28_Modul4A_Daratumumab.pdf).
14. Janssen Global Services L. L. C. *Abbreviated Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy ALCYONE Protocol 54767414MMY3007; Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 24 October 2019.* 2019.
  15. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* *Annals of Oncology.* 2017;28:iv52-iv61.
  16. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3007 ALCYONE.* 2023.
  17. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). *List of Approved Drugs - April 2004 to August 2023.* 2024 [abgerufen am: 19.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.pmda.go.jp/files/000232769.pdf>.
  18. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 28.4.2017 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Darzalex - Daratumumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.* 2017 [abgerufen am: 21.03.2024]. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137394/dec\\_137394\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137394/dec_137394_de.pdf).
  19. Leitlinienprogramm Onkologie. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL.* 2022 [abgerufen am: 19.03.2024]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>.
  20. Janssen Research & Development L. L. C. *Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy ALCYONE Protocol 54767414MMY3007; Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 31 October 2017.* 2017.
  21. Janssen Research & Development L. L. C. *Abbreviated Final Analysis Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region) OCTANS Protocol 54767414MMY3011; Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 5 June 2023.* 2023.
  22. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit*

- Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason)) Stand: 15. September 2022. 2022 [abgerufen am: 19.03.2024]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8817/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_D-812\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8817/2022-09-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-812_TrG.pdf).*
23. Janssen Research & Development L. L. C. *Abbreviated Final Overall Survival Analysis Clinical Study Report. Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy.* ALCYONE Stand: 25. Oktober 2023. 2023.
  24. Iida M, Kodera Y, Dodds A, Ho AYL, Nivison-Smith I, Akter MR, et al. *Advances in hematopoietic stem cell transplantation in the Asia-Pacific region: the second report from APBMT 2005–2015.* Bone Marrow Transplantation. 2019;54(12):1973-1986.
  25. Iida M, Liu K, Huang XJ, Depei W, Kuwatsuka Y, Moon JH, et al. *Trends in disease indications for hematopoietic stem cell transplantation in the Asia-Pacific region: A report of the Activity Survey 2017 from APBMT.* Blood Cell Ther. 2022;5(4):87-98.
  26. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3007 ALCYONE (Stellungnahme).* 2024.
  27. Janssen Research & Development L. L. C. *Clinical Protocol. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. Protocol 54767414MMY3007; Phase 3 Amendment 8, JNJ-54767414 Daratumumab, Stand: 02. Juni 2021.* 2021.
  28. Janssen Research & Development L. L. C. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific region). Protocol 54767414MMY3011; Phase 3 Amendment 5, JNJ-54767414 (daratumumab). Stand: 2. September 2021.* 2021.
  29. Janssen Research & Development L. L. C. *Abbreviated Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region) OCTANS Protocol 54767414MMY3011; Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 9 December 2021.* 2021.
  30. Janssen Research & Development L. L. C. *Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific region) OCTANS Protocol 54767414MMY3011; Phase 3 JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 23 December 2020.* 2020.
  31. Janssen Research & Development L. L. C. *120-Day Safety Update. Daratumumab Treatment for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Ineligible for*

*Autologous Stem Cell Transplant; JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 9 February 2018. 2018.*

32. *Janssen Research & Development L. L. C. DCO 3. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy ALCYONE. Date: 12 June 2018. 2018.*

# Anlage 1



Anlage - Abbildung 1: Empfehlung der Onkopedia-Leitlinie aus dem Jahr 2018 im Rezidiv oder bei Refraktärität  
 Quelle: DGHO, Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. Stand: Mai 2018 (5)

## 5.2 Stellungnahme der AkdÄ

|                   |                                                                                                                                          |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22. März 2024                                                                                                                            |
| Stellungnahme zu  | Daratumumab (Multiples Myelom), Nr. 1735, A23-127, Version 1.0, Stand: 28.02.2024                                                        |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ) |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><b>Einleitung</b></p> <p>Das Ziel des vorliegenden Verfahrens ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (DVMP) bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom (MM), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1<math>\kappa</math>-Antikörper (mAb), der an das CD38-Protein bindet, das auf der Oberfläche von Zellen bei einer Vielzahl hämatologischer maligner Erkrankungen, einschließlich klonaler Plasmazellen des MM und der Leichtketten-Amyloidose, sowie auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität. Es wurde nachgewiesen, dass Daratumumab das in-vivo-Wachstum von CD38-exprimierenden Tumorzellen stark hemmt. Basierend auf in-vitro-Studien nutzt Daratumumab möglicherweise verschiedene Effektorfunktionen, was zum immunvermittelten Tumorzelltod führt. Diese Studien weisen darauf hin, dass Daratumumab bei malignen hämatologischen Erkrankungen, die CD38 exprimieren, die Tumorzelllyse durch komplementabhängige Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität sowie antikörperabhängige zelluläre Phagozytose induzieren kann. Ein Teil der myeloiden Suppressorzellen (CD38+MDSCs), der regulatorischen T-Zellen (CD38+Tregs) und der B-Zellen (CD38+Bregs) nimmt unter der Daratumumab-vermittelten Zelllyse ab. Von T-Zellen (CD3+, CD4+ und CD8+) ist ebenfalls bekannt, dass sie abhängig von Entwicklungsstadium und Aktivierungsgrad CD38</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p>exprimieren. Während der Behandlung mit Daratumumab wurde eine signifikante Zunahme der absoluten Zahlen der CD4+- und CD8+-T-Zellen sowie des Prozentsatzes der Lymphozyten im peripheren Vollblut und im Knochenmark beobachtet. Darüber hinaus wurde durch DNA-Sequenzierung des T-Zellrezeptors nachgewiesen, dass die T-Zell-Klonalität während der Behandlung mit Daratumumab erhöht ist, was auf immunmodulatorische Effekte hinweist, die möglicherweise zum klinischen Ansprechen beitragen (1, 2).</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                                                                                                      | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                             |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                      | <p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DVMP</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1205 1166"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 660 715">Indikation</th> <th data-bbox="660 676 1205 715">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 715 660 1166">Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem MM, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist</td> <td data-bbox="660 715 1205 1166"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</li> <li>• Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</li> <li>• Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie<sup>b</sup>)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/>b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie<br/>DVMP: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison, MM: Multiples Myelom</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p> | Indikation                                          | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> | Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem MM, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</li> <li>• Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</li> <li>• Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie<sup>b</sup>)</li> </ul> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |
| Indikation                                                                                                                           | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                     |                                             |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                           |
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem MM, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</li> <li>• Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</li> <li>• Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie<sup>b</sup>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                     |                                             |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                           |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><b><u>Eingereichte Daten</u></b></p> <p>Es wurden Daten der klinischen Studien <b>ALCYONE</b> und <b>OCTANS</b> eingereicht. Es handelt sich hierbei um laufende, multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, kontrollierte Studien der Phase III zum Vergleich von DVMP mit Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP) bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem MM, für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet ist. Die Studien hatten ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien und auch ein ähnliches Design. Gemäß Einschlusskriterien war für Patientinnen und Patienten eine ASZT nicht geeignet, wenn die Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder mindestens 65 Jahre alt waren.</p> <p>Diese Definition der ASZT-Eignung entspricht jedoch nicht den klinischen Leitlinien (3), so dass Unsicherheit bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten besteht. Insbesondere könnten Patientinnen und Patienten, die eigentlich eine ASZT hätten erhalten müssen, diese nicht bekommen haben.</p> <p>Das offene Studiendesign steigert zusätzlich das Verzerrungspotenzial und die Aussagekraft dieser Studie (4).</p> <p><b>ALCYONE</b> (5, 5–8) wurde in 25 Ländern durchgeführt, wobei 83 % der Studienpopulation aus Europa stammte. Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben (OS), Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE). Insgesamt</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>wurden 706 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 350 in den Interventionsarm und 356 in den Vergleichsarm.</p> <p><b>OCTANS (9)</b> wurde im pazifisch-asiatischen Raum durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist deshalb unklar. Primärer Endpunkt der Studie ist das Erreichen eines Tumoransprechens, das als „very good partial response or better“ („mindestens sehr gutes partielles Ansprechen“) klassifiziert worden ist. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind OS, Gesundheitszustand, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Insgesamt wurden 220 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme randomisiert, 146 in den Interventionsarm und 74 in den Vergleichsarm.</p> <p>Ein weiterer Kritikpunkt sind die Folgetherapien, die in beiden Studien nicht in allen Fällen leitliniengerecht erfolgt sind. Die AkdÄ teilt die Kritik des IQWiG. Insbesondere der geringe Einsatz von Daratumumab als Folgetherapie im Vergleichsarm ist zu kritisieren und hinterlässt Zweifel an der Qualität des Studiendesigns (10). In ALCYONE erhielten nur 38 % der Patientinnen und Patienten Daratumumab in der Zweitlinie und in OCTANS sogar nur 20 % der Patientinnen und Patienten.</p> <p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials kann aus Sicht der AkdÄ maximal ein Anhaltspunkt als Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen erreicht werden.</p> | <p>Aus den Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation der ALCYONE bzw. OCTANS-Studie geht hervor, dass verhältnismäßig wenig Daratumumab-basierte Kombinationstherapien im Vergleichsarm eingesetzt wurden.</p> <p>In der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die Wahl der Folgetherapien zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung leitlinienkonform erfolgt ist.</p> <p>Aus Sicht des G-BA ergeben sich vor dem Hintergrund eines in der Regel langen Krankheitsverlaufes mit mehreren</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Es werden im Folgenden die Daten des finalen Datenschnittes vom 31.05.2023 betrachtet.</p> | <p>aufeinanderfolgenden Therapielinien diesbezüglich zwar Unsicherheiten, jedoch stehen diese einer Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes im Endpunkt Gesamtüberleben, auch unter Berücksichtigung der vorliegende Effektstärke, nicht entgegen. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen wird der statistisch signifikante Vorteil der Daratumumab-Kombination im Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt als eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet.</p> <p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Es ergeben sich allerdings wesentliche Unsicherheiten da von den Studien auch Patientinnen und Patienten, umfasst sind, welche gemäß aktueller Eignungskriterien für eine ASZT geeignet sein könnten. Die erforderlichen Informationen, um diese Unsicherheiten vollumfänglich auszuräumen, lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben als niedrig und für die anderen Endpunkte als hoch eingestuft.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität führt die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotential. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt ein hohes Verzerrungspotential in den Endpunkten SUE und</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><b>Eingeschlossene Endpunkte</b></p> <p><u>Mortalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS           <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALCYONE:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>DVMP 82,96 vs. VMP 53,59 (Hazard Ratio (HR) 0,65; p &lt; 0,001)</li> </ul> </li> <li>○ OCTANS:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>DVMP nicht erreicht (n.e.) vs. VMP n.e. (HR 0,6; p = 0,06)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Somit wurde in der Studie ALCYONE ein deutlicher Überlebensvorteil von DVMP gegenüber VMP gezeigt, der</p> | <p>Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) vor, da vereinzelt Personen in die Analyse einfließen, die länger als die maximale Beobachtungsdauer nachbeobachtet wurden. Zudem sind einige Endpunkte der Nebenwirkungen infolge der fehlenden Verblindung potentiell verzerrt.</p> <p>Ausgehend von einer erhöhten Ergebnissicherheit der metaanalytischen Zusammenfassung lässt sich unter Berücksichtigung der voranstehend genannten, relevanten Unsicherheiten insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab ableiten.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>allerdings in der Studie OCTANS bisher nicht erkennbar ist (siehe auch Modul 4A, S. 191).</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Bei der Symptomatik zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für DVMP für den Endpunkt „Fatigue“ und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Endpunkt „globaler Gesundheitsstatus“, somit besteht für die Morbidität ein geringer Vorteil für DVMP.</p> <p><u>UE</u></p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigten sich in den Daten aus ALCYONE statisch signifikante Nachteile für DVMP für die Endpunkte schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwere Gefäßerkrankungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.</p> <p>In der Zusammenschau scheinen sich die Vorteile von DVMP in der Morbidität und die Nachteile in den UE die Waage zu halten, wobei der Überlebensvorteil nur in der ALCYONE-Studie gezeigt wurde und die Daten insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                 | <p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die AkdÄ teilt die Kritik des IQWiG. Angesichts vieler Unklarheiten bezüglich des Patienteneinschlusses und der nicht adäquaten Durchführung von Folgetherapien ist die Übertragbarkeit auf die Versorgungspraxis in Deutschland eingeschränkt.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Es ergeben sich allerdings wesentliche Unsicherheiten da von den Studien auch Patientinnen und Patienten, umfasst sind, welche gemäß aktueller Eignungskriterien für eine ASZT geeignet sein könnten. Die erforderlichen Informationen, um</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Bezüglich der Folgetherapien sollten auch Subgruppenanalysen nach sozioökonomischem Status der Teilnehmerländer vorgelegt werden, da dieser die Art und Qualität von Nachsorge und Folgetherapien beeinflusst (11).</p> <p>Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten kann aus Sicht der AkdÄ, trotz der Ergebnisse zum OS in der Studie ALCYONE, der Zusatznutzen von Daratumumab in diesem Verfahren nicht endgültig quantifiziert werden. Ähnlich unsicher hat sich die Bewertung des Stellenwertes von Daratumumab auch in anderen Indikationen beim MM dargestellt (12).</p> <p>Insgesamt stimmt die AkdÄ deshalb der Einschätzung des IQWiG zu und sieht für DVMP in dieser Indikation ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> | <p>diese Unsicherheiten vollumfänglich auszuräumen, lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben als niedrig und für die anderen Endpunkte als hoch eingestuft.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität führt die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotential. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt ein hohes Verzerrungspotential in den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) vor, da vereinzelt Personen in die Analyse einfließen, die länger als die maximale Beobachtungsdauer nachbeobachtet wurden. Zudem sind einige Endpunkte der Nebenwirkungen infolge der fehlenden Verblindung potentiell verzerrt.</p> <p>Ausgehend von einer erhöhten Ergebnissicherheit der metaanalytischen Zusammenfassung lässt sich unter Berücksichtigung der voranstehend genannten, relevanten Unsicherheiten insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab ableiten.</p> <p>Zusammenfassend wird für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                                                                                               | Myelom, welche für eine ASZT nicht geeignet sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Melphalan und Prednison festgestellt.                                                                                                                                                                                  |
|                 | <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für DVMP im Vergleich zur ZVT bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem MM, für die eine ASZT nicht geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> | Zusammenfassend wird für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche für eine ASZT nicht geeignet sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Melphalan und Prednison festgestellt. |

## Literatur

1. Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, Joseph NS, Heffner TL, Gupta VA et al. Daratumumab in multiple myeloma. *Cancer* 2019; 125(14):2364–82. doi: 10.1002/cncr.32065.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation "Darzalex® 1800 mg Injektionslösung". Stand: Februar; 2023.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2021; 32(3):309–22. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
4. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.
5. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10218):132–41. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3.
6. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Knop S, Doyen C et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, melphalan, and prednisone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of ALCYONE. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(11):785–98. doi: 10.1016/j.clml.2021.06.005.
7. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018; 378(6):518–28. doi: 10.1056/NEJMoa1714678.
8. Knop S, Mateos M-V, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, Doyen C et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial. *BMC Cancer* 2021; 21(1):659. doi: 10.1186/s12885-021-08325-2.
9. Fu W, Bang S-M, Huang H, Kim K, Li W, An G et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone with or without daratumumab in transplant-ineligible asian patients with newly diagnosed multiple myeloma: the phase 3 OCTANS study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023; 23(6):446-455.e4. doi: 10.1016/j.clml.2023.02.009.
10. Cliff ERS, Kesselheim AS, Feldman WB. Ensuring ethical postprogression therapy for patients in randomized trial control arms. *JCO* 2023; 41(24):3984–7. doi: 10.1200/JCO.22.02675.
11. Norris RP, Dew R, Sharp L, Greystoke A, Rice S, Johnell K et al. Are there socio-economic inequalities in utilization of predictive biomarker tests and biological and precision therapies for cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2020; 18(1):282. doi: 10.1186/s12916-020-01753-0.
12. Daratumumab in der medikamentösen Kombinationstherapie des Multiplen Myeloms bei Patienten nach autologer Blutstammzell-Transplantation [CME]. *Der Arzneimittelbrief (AMB)* 2024; 58, S. 13.

### 5.3 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

|                   |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| Datum             | 15. März 2024                   |
| Stellungnahme zu  | Daratumumab (Darzalex® )        |
| Stellungnahme von | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Die Janssen-Cilag GmbH hat am 1.12.2023 ein Nutzendossier zu Daratumumab (Darzalex®) nach § 35a SGB V eingereicht. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 01.03.2024 veröffentlicht.</p> <p>Als pharmazeutischer Hersteller des onkologischen Arzneimittels Isatuximab (SARCLISA®) im Vertrieb und in der Entwicklung für die Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Multiplem Myelom möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des erneuten Nutzenbewertungsverfahrens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten und Patientinnen mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, Stellung nehmen.</p>                                                                    | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Wichtiger Studienendpunkt wird für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt</b></p> <p>Der Nutzenbewertung des IQWiG zu Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ist die Einschätzung und Bewertung des Morbiditätsendpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) zu entnehmen. In der Gesamtbetrachtung wird dieser, in vielen onkologischen Studien regelhaft erhobene und für den Patienten / die Patientinnen wichtige Endpunkt, für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.</p> <p>Sanofi möchte zu diesem Punkt kritisch anmerken, dass aus klinischer Sicht und aus Sicht des Patienten / der Patientin der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ sehr wohl Relevanz aufweist und auch bei der Bewertung des Therapieerfolges Berücksichtigung findet. Der</p> | <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE und einen sekundären Endpunkt der Studie OCTANS dar. Es ist jeweils operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes.</p> <p>In den Studien ALCYONE und OCTANS liegt für das PFS jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>international üblichen medizinischen Einschätzung dieses Endpunktes als patientenrelevant steht die durch das IQWiG vertretene rein methodische Auffassung entgegen. Auch im internationalen Vergleich erscheint die strikte Ablehnung des Morbiditätsendpunktes „Progressionsfreies Überleben“ als Einzelfall. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass PFS in vielen onkologischen Studien als primärer Endpunkt festgelegt wurde und wird. Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH teilt den Standpunkt des IQWiG daher nach wie vor nicht und plädiert für eine Berücksichtigung dieses Endpunktes in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Daratumumab.</p> | <p>zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

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

## Literaturverzeichnis

#### 5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

|                   |                         |
|-------------------|-------------------------|
| Datum             | 15.03.2024              |
| Stellungnahme zu  | Daratumumab / Darzalex® |
| Stellungnahme von | Amgen GmbH              |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S. I.49). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in den Studien ALCYONE und OCTANS wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.</p> <p>Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten bzw. die betroffene Patientin ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (1-3). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres und klinisch äußerst relevantes Therapieziel (4), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt.</p> <p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten und Patientinnen mit multiplem Myelom (1). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (5). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (6, 7).</p> <p>Desweiteren wird durch eine Krankheitsprogression und darüber hinaus durch eine Erhöhung der Krankheitsaktivität, die eine Gefahr für lebenswichtige Organe wie z.B. die Niere darstellt, die Initiierung einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie notwendig. Eine weitere Therapie kann für Patienten bzw. Patientinnen therapiebedingte Nebenwirkungen mit sich bringen.</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar und ist insbesondere in klinischen Studien mit kurzer Studiendauer ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (8). Auch die Zulassungsbehörden (9, 10)</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (4).</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten und -patientinnen uneingeschränkt als patienten-relevant bei der Nutzenbewertung in allen Therapielinien berücksichtigt werden.</p> | <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE und einen sekundären Endpunkt der Studie OCTANS dar. Es ist jeweils operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes.</p> <p>In den Studien ALCYONE und OCTANS liegt für das PFS jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

## Literaturverzeichnis

1. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P , et al. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 22(2): 417-26.
2. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA , et al. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 28(5): 981-92.
3. Mols F, Oerlemans S, Vos AH , et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*. 89(4): 311-9.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2018. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). Stand: 05.2018. [online] URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 13.03.2024]
5. Ralston S, Gallacher S, Patel U , et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. 112(7): 499-504.
6. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L , et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 22(8): 1485-93.
7. Stringer S, Basnayake K, Hutchison C , et al. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*. 2011: 493697.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Stand: 08.2013. [online] URL: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf) [Abgerufen am: 13.03.2024]
9. European Medicines Agency (EMA) 2023. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products, EMA/CHMP/205/95 Rev.6. URL: [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/anticancer-gl-rev-6-adopted-chmp-november-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/anticancer-gl-rev-6-adopted-chmp-november-2023_en.pdf) [Abgerufen am: 13.03.2024]
10. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [Abgerufen am: 13.03.2024]

## 5.5 Stellungnahme Professor Engelhardt/ Professor Goldschmidt

|                   |                                                                                                                           |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 20.03.2024                                                                                                                |
| Stellungnahme zu  | Daratumumab - 2023-12-01-D-1014                                                                                           |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. Monika Engelhardt/Universitätsklinik Freiburg<br>Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt/Universitätsklinik<br>Heidelberg |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Monika Engelhardt/Universitätsklinik Freiburg & Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt/Universitätsklinik Heidelberg

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><b>Stand des Wissens:</b><br/>Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischen Myelompatienten (positiven CRAB Kriterien) entsprechend den Empfehlungen der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Zusätzlich sollen Patienten mit SLiM Kriterien heute behandelt werden.<sup>1-3</sup><br/>Das Multiple Myelom (MM) ist eine heterogene, maligne Krankheit. Die Aggressivität des MM kann durch serologische Parameter, zytogenetische Auffälligkeiten und molekulare Marker bestimmt werden. In den letzten 30 Jahren hat sich die Prognose der Patienten mit MM wesentlich verbessert. Die Langzeitprognose für fitte und junge Patienten hat sich verdreifacht und es werden Langzeitüberlebensraten von bis zu 80% nach 10 Jahren beschrieben.<sup>4-7</sup> Bei nicht fitten und älteren Patienten konnte ebenfalls eine Lebensverlängerung erreicht werden.<sup>8-11</sup><br/>Die Hochdosistherapie (HDT) mit Melphalan gefolgt von der Transplantation peripherer autologer Blutstammzellen (ASCT) ist auch 30 Jahre nach deren Einführung immer noch integraler Bestandteil der Behandlung junger und fitter Patienten.<sup>3,4,8,12,13</sup> Trotz einheitlicher Empfehlungen zur Akzeptanz der Therapie wird allerdings nur ein Teil der geeigneten Patienten mit HDT und ASCT behandelt. Lange Zeit war das Patientenhöchstalter auf 65 Jahre für die Indikation HDT und ASCT limitiert. Aktivitäten der deutschen Studiengruppen (GMMG Heidelberg und DSMM Würzburg, jetzt gemeinsame GMMG/DSMM-Studien auflegend und durchführend) haben dazu wesentlich beigetragen, dass national und international die Altersgrenze für HDT und ASCT auf 70</p> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p>Jahre erhöht wurde.<sup>4,13-15</sup> Bei selektionierten Patienten ist eine HDT und ASCT bis zum Alter von 75 Jahren möglich.<sup>16-19</sup> Jedoch ist in Deutschland hierfür keine Kostenerstattung gegeben.</p> <p>Bei den fitten und jungen Patienten sind Langzeitremissionen beschrieben, welche sich für eine Subgruppe von Patienten in Heilung überführen lassen. Eine Gruppe von deutschen Myelom Spezialisten unter Leitung von Frau Professor Engelhardt (Freiburg) hat sich in einem Übersichtsreferat mit der Verbesserung der Prognose und einer möglichen Heilung intensiv auseinandergesetzt.<sup>8</sup> Neue Medikamente, Antikörper und CAR-T Zellen haben die Rate von molekularen Remissionen entscheidend erhöht. Die Vertreter der IMWG arbeiten in dem i2TEAMM mit der FDA zusammen, um die molekulare Remission (auch Minimal Residual Disease [MRD] Negativität genannt) zur Prognosevorhersage für das progressionsfreie (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) zuzulassen.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p><b>Bewertung der Therapie mit Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednison (DVMP) in den Studien ALCYONE<sup>1</sup> und OCTANS<sup>2</sup></b></p> <p>In den Studien ALCYONE und OCTANS wurde die Addition des monoklonalen Antikörper Daratumumab prospektiv, randomisiert geprüft (DVMP vs. VMP). Als Standardtherapie wurde die Behandlung mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) gewählt. Durch die Addition des CD38 Antikörpers Daratumumab als 4-Fachkombination DVMP wurde die Remissionstiefe, das progressionsfreie (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) deutlich und signifikant gegenüber VMP verlängert. Die Behandlung mit Daratumumab-VMP wurde und bleibt seither ein Standard zur Primärtherapie von nicht fitten und älteren MM-Patienten.<sup>1</sup></p> <p>Der Studienstart der ALCYONE Studie war Anfang 2015 (2/2015), publiziert wurde die Studie sehr prominent im New England Journal of</p>                                                                             |                                                                    |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Medicine (NEJM) 2018.<sup>1</sup> Weitere Substudien betrafen später das Gesamtüberleben (OS),<sup>20</sup> welches ebenfalls durch DVMP vs. VMP verbessert wurde, deutlich tiefere MRD-Raten in MAIA-<sup>9</sup> (D-Rd vs. Rd) und Alcyone Studien,<sup>21</sup> Benefit auch für fragile MM-Patienten durch DVMP vs. VMP,<sup>22</sup> Lebensqualitätsverbesserungen (HRQoL-Analyse) durch DVMP vs. VMP<sup>23</sup>, mit generellen Übersichtsartikeln zum Standard der heutigen Daratumumab-haltigen Induktionstherapie beim MM.<sup>24,25</sup> In den folgenden Jahren nach Publikation der Alcyone Studie hat sich die Behandlung des MM weiterentwickelt und verbessert, u.a. stehen heute mehr Rezidiv-Regime, inklusive CAR-T-Zellen und bispezifische Antikörper, u.v.m., für relabierte/refraktäre MM-Patienten zur Verfügung.<sup>8,26-30</sup></p> <p>Die Rezidivtherapie für die in der ALCYONE behandelten Patienten ist in Tabelle 11 der IQWiG Nutzenbewertung vom 01.03.2024 dargestellt. Die dargestellten Folge-Behandlungen zur Rezidivtherapie entsprechen dabei dem Wissensstand der Versorgung im entsprechenden Zeitraum der Alcyone-Studienrekrutierung (2/2015-7/2016).<sup>1</sup> Hier wird vom IQWiG auf die Empfehlung der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom“ verwiesen, welche erst 2022 publiziert wurde.<sup>5</sup></p> <p>Schon im Zeitraum von 5 Jahren (2017/18 bis 2022) haben sich in randomisierten Studien Dreifach-Kombinationen von Medikamenten gegenüber Zweifach-Kombinationen von Therapeutika als überlegen erwiesen, allerdings ist dieses eine Erkenntnis, die heute vorhanden ist. Deshalb kann die Einschätzung der Mitarbeiter des IQWiG (beleuchtet und kommentiert 2024) nicht nachvollzogen werden, dass die Rezidivtherapien in der ALCYONE Studie nicht adäquat durchgeführt</p> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>wurden und nicht dem damaligen Standard bzw. State-of-the-art-Vorgehen entsprachen.</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass durch die Addition von Daratumumab zu VMP (DVMP) die Remissionsraten deutlich und signifikant erhöht wurden bzw. werden, die Rate der tiefen Remission (gemessen auch als MRD-Rate) erheblich zunimmt, das PFS und OS signifikant verlängert werden; und weitere Analysen zu HRQoL, Kosten, Patienten-Fragilität und genereller Empfehlungen einer Daratumumab-haltigen Induktionstherapie angeschlossen wurden.<sup>1,20-23,31</sup> Die Alcyone Studienrekrutierung fand aber 2/2015 – 7/2016 statt,<sup>1</sup> d.h. vor mehr als 9 Jahren.</p> <p>Die Behandlung mit Daratumumab-VMP stellt noch immer eine wesentliche Erweiterung der Therapieoptionen von nicht fitten und älteren MM-Patienten dar; die nachfolgende Zweitlinientherapien entsprachen den Standardtherapieregimen der damaligen MM-Zulassungen und dürfen somit nicht mit dem heutigen S3-MM-Therapien/Leitlinien verglichen werden.</p> <p>Mängel oder gar gravierende Mängel bei den verabreichten Folgetherapien der 162 Studienzentren, die für die Alcyone Studie rekrutierten und die Exzellenzzentren der MM-Versorgung darstellten, können - mit Stand Studienrekrutierung vor ca. 10 Jahren – nicht konstatiert werden und Folgetherapie-Vergleiche post Alcyone-Rekrutierung, mit Wissensstand 2024, sind nicht zeitgemäß (geteilte Einschätzung auch durch die UKF- Statistikerin Dr. G. Ihorst, Zentrum für Klinische Studien (ZKS), die mit der AG Profs. Drs. Engelhardt/Wäsch alle MM-Analysen aus statistischer Sicht begleitet). Gravierende Mängel bei den verabreichten Folgetherapien bestanden somit nicht: die Konstatierung der IQWiG Nutzenbewertung scheint dem Irrtum einer Beanstandung zu erliegen, indem der Wissensstand heute zu einer vor</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>ca. 10 Jahren durchgeführten Studie zugrunde gelegt wird. Dieses stellt einen Vergleich dar, bei dem der Zeitfaktor eine erhebliche Rolle spielt (Idem-Einschätzung durch Fr. Dr. Gabriele Ihorst, Statistikerin ZKS, UKF). Folgetherapien, mit Wissensstand 2024, können somit nicht auf die Optionen post-Alcyone-Studie für die Zweit- und Nachfolgetherapien ausgesprochen werden. Die gewählten Folgetherapien nach Alcyone-Therapie im DVMP- und VMP-Arm erfolgten vor vielen Jahren und wurden nicht heute – 2024 - gefällt.<sup>32,33</sup><br/>Schwerwiegende oder grundsätzliche Mängel der Alcyone Studie sind somit aus MM- Expertensicht nicht zu konstatieren.</p> | <p>Aus den Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation der ALCYONE bzw. OCTANS-Studie geht hervor, dass verhältnismäßig wenig Daratumumab-basierte Kombinationstherapien im Vergleichsarm eingesetzt wurden.</p> <p>In der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die Wahl der Folgetherapien zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung leitlinienkonform erfolgt ist.</p> <p>Aus Sicht des G-BA ergeben sich vor dem Hintergrund eines in der Regel langen Krankheitsverlaufes mit mehreren aufeinanderfolgenden Therapielinien diesbezüglich zwar Unsicherheiten, jedoch stehen diese einer Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes im Endpunkt Gesamtüberleben, auch unter Berücksichtigung der vorliegende Effektstärke, nicht entgegen. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen wird der statistisch signifikante Vorteil der Daratumumab-Kombination im Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt als eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Monika Engelhardt/Universitätsklinik Freiburg & Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt/Universitätsklinik Heidelberg

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p><b>Anmerkung:</b><br/>Durch die Addition von Daratumumab zu VMP (DVMP) werden die Remissionsraten deutlich und signifikant erhöht und das PFS sowie OS signifikant verlängert. Die Alcyone Studienrekrutierung fand 2/2015 – 7/2016 statt,<sup>1</sup> d.h. vor mehr als 9 Jahren. Die Behandlung mit Daratumumab-VMP stellt noch immer eine wesentliche Erweiterung der Therapieoptionen von nicht fitten und älteren MM-Patienten dar; die nachfolgende Zweitlinientherapien entsprachen den Standardtherapieregimen der damaligen MM-Zulassungen und dürfen somit nicht mit dem heutigen S3-MM-Therapien/Leitlinien verglichen werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b><br/>Anerkennung der Daratumumab-VMP-Verbesserungen, wie dargestellt und des damit weiterhin geltenden Therapiestandard einer Erstlinientherapie bei nicht-transplantationsfähigen (üblicherweise älteren und unfitteren) MM-Patienten mit DVMP, welches auch 2024 noch gilt.</p> | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegen aus den Studien ALCYONE und OCTANS Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der Kombinationstherapie Bortezomib + Melphalan + Prednison vor. Beide Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Daratumumab-Kombination, dessen Ausmaß insgesamt als deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet wird.</p> <p>Bezüglich der Morbidität liegt im Detail in der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 in der Metaanalyse ein Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie vor. In den anderen Symptomskalen sowie in der EQ-5D VAS lassen sich in der</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Monika Engelhardt/Universitätsklinik Freiburg & Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt/Universitätsklinik Heidelberg

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.</p> <p>Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich in der Metaanalyse im Detail für die Funktionsskala globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie. Für die anderen Funktionsskalen lassen sich in der Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.</p> <p>Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der schweren UE, SUE und bei den Abbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für einzelne spezifische UEs zeigen sich Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapie. Da sich diese Nachteile nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und schweren UE widerspiegeln, führen diese Unterschiede nicht zu einer Veränderung in der Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>Zusammenfassend wird für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Monika Engelhardt/Universitätsklinik Freiburg & Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt/Universitätsklinik Heidelberg

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                           |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Myelom, welche für eine ASZT nicht geeignet sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Melphalan und Prednison festgestellt. |
|              | <p><b>Anmerkung:</b><br/>Die Zweittherapielinien der Alcyone-Studie entsprachen den Standardtherapieregimen der damaligen MM-Zulassungen und dürfen nicht mit dem heutigen S3-MM-Therapien/Leitlinien verglichen werden. Mängel oder gar gravierende Mängel bei den verabreichten Folgetherapien der 162 Studienzentren, die für die Alcyone Studie rekrutierten und die Exzellenzzentren der MM-Versorgung darstellten, können - mit Stand Studienrekrutierung vor ca. 10 Jahren – nicht konstatiert werden und Folgetherapie-Vergleiche post Alcyone-Rekrutierung, mit Wissensstand 2024, sind nicht zeitgemäß (geteilte Einschätzung auch durch die UKF-Statistikerin Dr. G. Ihorst, Zentrum für Klinische Studien (ZKS), die mit der AG Profs. Drs. Engelhardt/Wäsch alle MM-Analysen aus statistischer Sicht begleitet). Gravierende Mängel bei den verabreichten Folgetherapien bestanden somit nicht: die Konstatierung der IQWiG Nutzenbewertung scheint dem Irrtum einer Beanstandung zu erliegen, indem der Wissensstand heute zu einer vor ca. 10 Jahren durchgeführten Studie zugrunde gelegt wird. Dieses stellt einen Vergleich dar, bei dem der Zeitfaktor eine erhebliche Rolle spielt (Idem-Einschätzung durch Fr. Dr. Gabriele</p> |                                                                                                                                               |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p>Ihorst, Statistikerin ZKS, UKF). Folgetherapien, mit Wissensstand 2024, können somit nicht auf die Optionen post-Alcyone-Studie für die Zweit- und Nachfolgetherapien ausgesprochen werden. Die gewählten Folgetherapien nach Alcyone-Therapie im DVMP- und VMP-Arm erfolgten vor vielen Jahren und wurden nicht heute – 2024 - gefällt.<sup>32,33</sup> Schwerwiegende oder grundsätzliche Mängel der Alcyone Studie sind somit aus MM- Expertensicht nicht zu konstatieren</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b><br/>Anerkennung, dass Folgetherapien, mit Wissensstand 2024, nicht auf die Optionen post-Alcyone-Studie für die Zweit- und Nachfolgetherapien ausgesprochen werden können und dürfen. Die gewählten Folgetherapien nach Alcyone-Therapie im DVMP- und VMP-Arm erfolgten vor vielen Jahren und wurden nicht 2024 gefällt. Schwerwiegende oder grundsätzliche Mängel der Alcyone Studie sind somit aus MM-Expertensicht nicht zu konstatieren.</p> | <p>Aus den Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation der ALCYONE bzw. OCTANS-Studie geht hervor, dass verhältnismäßig wenig Daratumumab-basierte Kombinationstherapien im Vergleichsarm eingesetzt wurden.</p> <p>In der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die Wahl der Folgetherapien zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung leitlinienkonform erfolgt ist.</p> <p>Aus Sicht des G-BA ergeben sich vor dem Hintergrund eines in der Regel langen Krankheitsverlaufes mit mehreren aufeinanderfolgenden Therapielinien diesbezüglich zwar Unsicherheiten, jedoch stehen diese einer Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes im Endpunkt Gesamtüberleben, auch unter Berücksichtigung der vorliegende Effektstärke, nicht entgegen. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen wird der statistisch signifikante Vorteil der Daratumumab-Kombination im Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt als eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet.</p> |

## Literaturverzeichnis / Referenzen

1. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(6):518–528.
2. Fu W, Bang S-M, Huang H, et al. Bortezomib, Melphalan, and Prednisone With or Without Daratumumab in Transplant-ineligible Asian Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The Phase 3 OCTANS Study. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23(6):446-455.e4.
3. Berger D, Engelhardt M, Duyster J. Das Rote Buch. Ecomed; 2023.
4. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(11):e810–e821.
5. Piechotta V, Skoetz N, Engelhardt M, et al. Patients With Multiple Myeloma or Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 2022;119(14):253–260.
6. Moreau P, Attal M, Hulin C. Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) vs VTd in transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 1 results. *Am. Soc. Clin. Oncol. ASCO.* 2019;8003:.
7. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2024;390(4):301–313.
8. Engelhardt M, Kortüm KM, Goldschmidt H, Merz M. Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously impossible. *Haematologica.* 2024;
9. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(22):2104–2115.
10. Facon T, Cook G, Usmani SZ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant- ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia.* 2022;36(4):1066– 1077.
11. Facon T, Leleu X, Manier S. How I treat multiple myeloma in geriatric patients. *Blood.* 2024;143(3):224–232.
12. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2014;99(2):232–242.
13. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia.* 2018;32(2):383–390.
14. Einsele H, Knop S, Vogel M, et al. Response-adapted consolidation with bortezomib after ASCT improves progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia.* 2017;31(6):1463–1466.
15. Bachmann F, Schreder M, Engelhardt M, et al. Kinetics of Renal Function during Induction in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of Two Prospective Studies by the German Myeloma Study Group DSMM. *Cancers.* 2021;13(6):1322.
16. Straka C, Schaefer-Eckart K, Bassermann F, et al. Lenalidomide with Low-Dose Dexamethasone (Rd) Continuously Versus Rd Induction, Tandem MEL140 with Autologous Transplantation and Lenalidomide Maintenance: Planned Interim Analysis of a Prospective Randomized Trial in Patients 60-75 Years of Age with Multiple Myeloma. *Blood.* 2014;124(21):3969–3969.

17. Straka C, Knop S, Vogel M, et al. Bortezomib consolidation following autologous transplant in younger and older patients with newly diagnosed multiple myeloma in two phase III trials. *Eur. J. Haematol.* 2019;103(3):255–267.
18. Straka C, Liebisch P, Salwender H, et al. Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica.* 2016;101(11):1398–1406.
19. Auner HW, Szydlo R, Hoek J, et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(2):209–215.
20. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 2020;395(10218):132–141.
21. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood.* 2022;139(4):492–501.
22. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis of ALCYONE. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(11):785–798.
23. Knop S, Mateos M-V, Dimopoulos MA, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial. *BMC Cancer.* 2021;21(1):659.
24. Laubach J. Initial Therapy in Older Patients with Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(22):2172–2173.
25. Mateos M-V, Spencer A, Nooka AK, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica.* 2020;105(2):468–477.
26. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(24):2232–2244.
27. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(6):495–505.
28. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2023;389(4):335–347.
29. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet Lond. Engl.* 2021;398(10297):314–324.
30. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2023;41(6):1265–1274.
31. Korst CLBM, van de Donk NWCJ. Should all newly diagnosed MM patients receive CD38 antibody-based treatment? *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2020;2020(1):259–263.
32. Ihorst G, Waldschmidt J, Schumacher M, Wäsch R, Engelhardt M. Analysis of survival by tumor response: have we learnt any better? *Ann. Hematol.* 2015;94(9):1615–1616.
33. Engelhardt M, Ihorst G, Schumacher M, et al. Multidisciplinary tumor boards and their analyses: the yin and yang of outcome measures. *BMC Cancer.* 2021;21(1):173.

## 5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

|                   |                                                            |
|-------------------|------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.03.2024                                                 |
| Stellungnahme zu  | Daratumumab/Darzalex®<br>Vorgangsnummer: 2023-12-01-D-1014 |
| Stellungnahme von | Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA                       |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p>Gemäß Anwendungsgebiet, auf das sich das Nutzenbewertungsverfahren 2023-12-01-D-1014 bezieht, ist Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison indiziert zur Behandlung von Patient:innen mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist.<sup>1,2</sup> Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Daratumumab erfolgte am 28.02.2024 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).<sup>2</sup></p> <p>Bei seiner Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab lässt das IQWiG die vom pU dargestellten patientenrelevanten Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS), komplettes Ansprechen (CR) bzw. Langzeitansprechen und die minimale Resterkrankung (MRD-Negativität) unberücksichtigt. Vor diesem Hintergrund wird die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in der vorliegenden Indikation aus Sicht von BMS nicht gerecht.</p> <p>Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®), Elotuzumab (Empliciti®) und Idecabtagen vicleucel (Abecma®) vertreibt BMS mehrere relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Daratumumab Stellung zu nehmen.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| S. 19           | <p><b>Anmerkung: Progressionsfreies Überleben (PFS)</b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht ein, obwohl die Progressionsfreiheit neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als wesentliches Therapieziel im Multiplen Myelom gilt. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen zentralen Endpunkt, der in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.</p> <p>Eine Progression stellt für Patient:innen mit Multiplem Myelom ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patient:innen, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat.<sup>3</sup> Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochen-erkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese.<sup>4</sup> Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen zu vermeiden.<sup>4</sup> Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.<sup>5,6,7</sup></p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.<sup>8</sup> Eine Progression der Erkrankung zieht im</p> |                                                     |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.<sup>9</sup> Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.<sup>4</sup></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Das PFS sollte als Endpunkt in die Bewertung des Zusatznutzens seitens G-BA mit einfließen.</p> | <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE und einen sekundären Endpunkt der Studie OCTANS dar. Es ist jeweils operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes.</p> <p>In den Studien ALCYONE und OCTANS liegt für das PFS jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels</p> |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt. |
| S. 19           | <p><b>Anmerkung: komplette Remission (CR) &amp; Langzeitremission</b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung das Ansprechen nicht ein. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich beim Ansprechen, und insbesondere bei der kompletten Remission und der Langzeitremission in der Indikation des Multiplen Myeloms um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Eine Langzeitremission, verbunden mit einer für den Patienten oder die Patientin spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Das Erreichen einer CR ist für Patient:innen im Anwendungsgebiet eines der Hauptziele der Therapie<sup>10</sup> und ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR ist zudem die Voraussetzung für eine krankheitsfreie Zeit, in der sich der Patient oder die Patientin keiner Therapie mit entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen muss. Unabhängig vom Alter der Patient:innen ist die komplette</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Remission außerdem eine Voraussetzung für ein Langzeitüberleben.<sup>10</sup></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die komplette Remission (CR) und Langzeitremission sollte als Endpunkte in die Bewertung des Zusatznutzens seitens G-BA mit einfließen und als patientenrelevant erachtet werden.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>                                                                            |
| S. 19           | <p><b>Anmerkung: Endpunkt MRD-Negativität</b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung die messbare Resterkrankung (MRD) nicht ein. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei dem Endpunkt MRD-Negativität in der Indikation des Multiplen Myeloms um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Den für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberlebenwichtigen prognostischen Stellenwert des MRD-Status konnten verschiedene Metaanalysen, zuletzt von Munshi et al. aus dem Jahr 2020, bestätigen.<sup>11</sup> Dies wird auch in der S3-Leitlinie berücksichtigt.<sup>12</sup></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die messbare Resterkrankung (MRD) sollte als Endpunkt in die Bewertung des Zusatznutzens seitens G-BA mit einfließen.</p> | <p>Der Endpunkt MRD-Negativität wird zur Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Es handelt sich hierbei um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert. Dieser ist nicht unmittelbar patientenrelevant.</p> |

## Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf), online abgerufen am 20.03.2024
- <sup>2</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7209/2023-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-1014.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7209/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-1014.pdf), online abgerufen am 19.12.2023
- <sup>3</sup> SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy, 19-20.
- <sup>4</sup> ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- <sup>5</sup> DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO). 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid
- <sup>6</sup> EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf), abgerufen am: 19.07.2023.
- <sup>7</sup> FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 19.12.2023.
- <sup>8</sup> FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer, 13, 122.
- <sup>9</sup> PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. N Engl J Med, 364, 1046-60.
- <sup>10</sup> <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, online abgerufen am 20.03.2024
- <sup>11</sup> MUNSHI, N. C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K. C, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv. 2020 Dec 8;4(23):5988-5999
- <sup>12</sup> [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-024OLI\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2020-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf), online abgerufen am 20.03.2024

## 5.7 Stellungnahme des vfa

|                   |                                                                                                                                            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.03.2024                                                                                                                                 |
| Stellungnahme zu  | Daratumumab (Darzalex)                                                                                                                     |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br/>Hausvogteiplatz 13<br/>10117 Berlin<br/>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Daratumumab ist u. a. zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. In der ersten Bewertung des Anwendungsgebiets attestierte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA mehrere alternative Kombinationstherapien fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich insb. aufgrund der sehr deutlichen Vorteile beim Gesamtüberleben im Vergleich zur Therapie mit Bortezomib + Melphalan+ Prednison. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                    |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen. |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

## 5.8 Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG

|                   |                                                                                                                                                                            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 25. März 2024                                                                                                                                                              |
| Stellungnahme zu  | Daratumumab                                                                                                                                                                |
| Stellungnahme von | DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und<br>Medizinische Onkologie<br>DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom<br>GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                              |                       |                     |  |              |                     |              |                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |           |         |                       |              |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------|--|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|-----------------------|--------------|--|--|--|--|
| <p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dieses Verfahren wird nach Ablauf der im vorhergehenden Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Inhalt ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab</b></p> <table border="1" data-bbox="165 818 1377 1366"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 818 680 991" rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th colspan="2" data-bbox="680 818 1032 906">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="1032 818 1377 906">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="680 906 864 991">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="864 906 1032 991">Ergebnis-sicherheit</th> <th data-bbox="1032 906 1216 991">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1216 906 1377 991">Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 991 680 1366">                     Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason<br/> <u>oder</u><br/>                     Bortezomib/Melphalan/Prednison<br/> <u>oder</u><br/>                     Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason<br/> <u>oder</u><br/>                     Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason<br/> <u>oder</u><br/>                     Thalidomid/Melphalan/Prednison                 </td> <td data-bbox="680 991 864 1366">erheblich</td> <td data-bbox="864 991 1032 1366">Hinweis</td> <td data-bbox="1032 991 1216 1366">nicht quantifizierbar</td> <td data-bbox="1216 991 1377 1366">Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> | Zweckmäßige Vergleichstherapie                      | Pharmazeutischer Unternehmer |                       | IQWiG               |  | Zusatznutzen | Ergebnis-sicherheit | Zusatznutzen | Ergebnis-sicherheit | Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason<br><u>oder</u><br>Bortezomib/Melphalan/Prednison<br><u>oder</u><br>Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason<br><u>oder</u><br>Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason<br><u>oder</u><br>Thalidomid/Melphalan/Prednison | erheblich | Hinweis | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt |  |  |  |  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                     | Pharmazeutischer Unternehmer |                       | IQWiG               |  |              |                     |              |                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |           |         |                       |              |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zusatznutzen                                        | Ergebnis-sicherheit          | Zusatznutzen          | Ergebnis-sicherheit |  |              |                     |              |                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |           |         |                       |              |  |  |  |  |
| Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason<br><u>oder</u><br>Bortezomib/Melphalan/Prednison<br><u>oder</u><br>Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason<br><u>oder</u><br>Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason<br><u>oder</u><br>Thalidomid/Melphalan/Prednison                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | erheblich                                           | Hinweis                      | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt        |  |              |                     |              |                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |           |         |                       |              |  |  |  |  |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften und der Versorgung. Thalidomid wird bei älteren Pat. aufgrund des erhöhten Risikos irreversibler Neurotoxizität nur noch zurückhaltend eingesetzt.</li> <li>• Für die Nutzenbewertung der Daratumumab-Kombinationstherapie liegen Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ALCYONE zum Vergleich der Kombination von Daratumumab Bortezomib/Melphalan/Prednison (D-VMP) gegenüber VMP vor. Zusätzlich legt der pU jetzt Ergebnisse von OCTANS, einer ähnlich konzipierten, randomisierten Studie aus dem Asien-/Pazifikraum vor.</li> <li>• Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führte in ALCYONE und in OCTANS zu einer signifikanten Steigerung der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit.</li> <li>• Der globale Gesundheitszustand wurde durch Daratumumab verbessert, die Fatigue-Rate reduziert.</li> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wurde durch die Kombination mit Daratumumab nicht signifikant gesteigert. In der Erhaltungstherapie war die Rate von Infekten der oberen Luftwege erhöht.</li> </ul> <p>Der finale Datenschnitt von ALCYONE bestätigt die Wirksamkeit von Daratumumab. Die Ergebnisse von OCTANS sind sehr ähnlich, auch wenn die Übertragbarkeit der Kriterien für eine autologe Stammzelltransplantation nicht vollständig gesichert ist. Die Kombinationstherapie mit Daratumumab gehört inzwischen zum Standard der Erstlinientherapie, unabhängig davon ob Pat. mit behandlungspflichtigem Multiplen Myelom für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet oder nicht.</p> | <p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p><b>2. Einleitung</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                         |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion.</p> <p>Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Eine Therapie ist bei Pat. mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der SLiM-CRAB Kriterien der <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> indiziert [3]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Standard in der Erstlinientherapie bei Pat., die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (DaraRd) [4, 5]</li> <li>• Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednisolon (DaraVMP) [6, 7]</li> <li>• Bortezomib / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (VRd) [8, 9]</li> </ul> |                                                                    |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                       |                                    |                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                                              |                                                    |                                                   |                |                                          |                                                    |                                                   |                  |                                       |                                    |                                                                          |     |                                                              |                                      |                                      |  |  |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCD) [10]</li> <li>Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (Rd) [11].</li> </ul> <p>Standard ist auch eine ergänzende, osteoprotektive Therapie [12, 13].</p> <p>Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD38. CD38 ist auf allen Plasmazellen und auf vielen anderen hämatopoetischen Zellen nachweisbar. Das Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen.</p> <p>Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab in der Erstlinientherapie von Pat., die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Pat. mit Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>≥VGPR<sup>2</sup><br/>(HR<sup>3</sup>)</th> <th>PFÜ<sup>4</sup><br/>(Monate)<br/>(HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup><br/>(Monate)<br/>(HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALCYONE, Dossier</td> <td>für Hochdosis-Therapie nicht geeignet</td> <td>Bortezomib + Melphalan + Prednison</td> <td>Bortezomib + Melphalan + Prednison + Daratumumab<br/>gefolgt von zeitlich</td> <td>706</td> <td>49,7 vs 73,4<sup>6</sup><br/>1,48<sup>7</sup><br/>p &lt; 0,0001</td> <td>19,29 vs 36,40<br/>0,43<br/>p &lt; 0,0001</td> <td>53,59 vs 82,96<br/>0,65<br/>p &lt; 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> |                                       |                                    |                                                                          | Studie                                              | Pat.                                                         | Kontrolle                                          | Neue Therapie                                     | N <sup>1</sup> | ≥VGPR <sup>2</sup><br>(HR <sup>3</sup> ) | PFÜ <sup>4</sup><br>(Monate)<br>(HR <sup>3</sup> ) | ÜL <sup>5</sup><br>(Monate)<br>(HR <sup>3</sup> ) | ALCYONE, Dossier | für Hochdosis-Therapie nicht geeignet | Bortezomib + Melphalan + Prednison | Bortezomib + Melphalan + Prednison + Daratumumab<br>gefolgt von zeitlich | 706 | 49,7 vs 73,4 <sup>6</sup><br>1,48 <sup>7</sup><br>p < 0,0001 | 19,29 vs 36,40<br>0,43<br>p < 0,0001 | 53,59 vs 82,96<br>0,65<br>p < 0,0001 |  |  |  |  |
| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Pat.                                  | Kontrolle                          | Neue Therapie                                                            | N <sup>1</sup>                                      | ≥VGPR <sup>2</sup><br>(HR <sup>3</sup> )                     | PFÜ <sup>4</sup><br>(Monate)<br>(HR <sup>3</sup> ) | ÜL <sup>5</sup><br>(Monate)<br>(HR <sup>3</sup> ) |                |                                          |                                                    |                                                   |                  |                                       |                                    |                                                                          |     |                                                              |                                      |                                      |  |  |  |  |
| ALCYONE, Dossier                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | für Hochdosis-Therapie nicht geeignet | Bortezomib + Melphalan + Prednison | Bortezomib + Melphalan + Prednison + Daratumumab<br>gefolgt von zeitlich | 706                                                 | 49,7 vs 73,4 <sup>6</sup><br>1,48 <sup>7</sup><br>p < 0,0001 | 19,29 vs 36,40<br>0,43<br>p < 0,0001               | 53,59 vs 82,96<br>0,65<br>p < 0,0001              |                |                                          |                                                    |                                                   |                  |                                       |                                    |                                                                          |     |                                                              |                                      |                                      |  |  |  |  |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Allgemeine Anmerkung |                                                             |                                    |                                                                                                              |     |                                    |                                      |                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                |
|----------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                                             |                                    | unbefristeter<br>Daratumumab-<br>Erhaltung                                                                   |     |                                    |                                      |                                                  | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen. |
| OCTANS, Dossier      | für Hochdosis-Therapie nicht geeignet (Asien-, Pazifikraum) | Bortezomib + Melphalan + Prednison | Bortezomib + Melphalan + Prednison + Daratumumab<br>gefolgt von zeitlich unbefristeter Daratumumab-Erhaltung | 218 | 47,3 vs 80,1<br>1,46<br>p < 0,0001 | 19,15 vs 38,67<br>0,35<br>p < 0,0001 | n. e. vs n. e. <sup>8</sup><br>0,60<br>p = 0,060 |                                                                                                                                                    |

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> VGPR – Very Good Partial Remission; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – nicht erreicht;

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                   |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><b>4. Dossier und Bewertung von Daratumumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von Kombinationstherapien festgelegt. Das entspricht weitgehend dem Stand des Wissens und der Versorgungssituation. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich auch nach der Komorbidität und dem Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Kombination. Thalidomid wird aufgrund des erhöhten Risikos für belastende Neurotoxizität auch bei älteren Pat. nur noch sehr eingeschränkt empfohlen, insbesondere da andere IMiDs ohne diese PNP-Nebenwirkung zur Verfügung stehen.</p>                                                                                                                      | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |
|                 | <p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ALCYONE, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 706 Pat. mit neudiagnostiziertem, therapiebedürftigem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet waren. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Zusätzlich werden Daten der Studie OCTANS dargestellt, in die ausschließlich Pat. aus dem Asien-/Pazifikraum eingeschlossen wurden. Hier erfolgt eine 2:1 Randomisierung zugunsten des Daratumumab-Arms.</p> <p>Der finale Datenschnitt für ALCYONE erfolgte am 31. Mai 2023, für OCTANS am 23. Dezember 2022. Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [14, 15, 16].</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                       |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. In der finalen Analyse von ALCYONE wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit in beiden Studienarmen erreicht. Sie wurde durch Daratumumab signifikant verlängert (HR 0,65; p&lt;0,0001). Die Kurve der Kaplan-Meyer-Analyse konvergieren auch nach längerer Beobachtungszeit nicht.</p> <p>Auch in OCTANS war die Gesamtüberlebenszeit einer der sekundären Endpunkte. In der finalen Analyse war die mediane Gesamtüberlebenszeit in beiden Studien nicht erreicht. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch Daratumumab wurde mit einer HR von 0,60 berechnet, p=0,060.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |
|                 | <p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt von ALCYONE. Der Hazard Ratio zum finalen Datenschnitt liegt bei 0,43. In OCTANS war die progressionsfreie Überlebenszeit einer der sekundären Endpunkte, der Hazard Ratio liegt bei 0,35.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                       |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (<math>\geq</math>VGPR) war primärer Endpunkt von OCTANS und einer der sekundären Endpunkte von ALCYONE. In beiden Studien zeigte sich eine signifikante Steigerung des Ansprechens mit VGPR-Raten von 73,4 bzw. 80,1%.</p>                                                                                                                                                                     | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |
|                 | <p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC-QLQ-C30 und mittels des generischen EQ-5D VAS-Fragebogens erfasst. Der globale Gesundheitszustand wurde durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verbessert.</p> <p>Auch für den Endpunkt Fatigue zeigte sich in ALCYONE und in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Daratumumab-Arms.</p>   | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |
|                 | <p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Es gab in der Langzeitnachbeobachtung keine neuen Hinweise zur Sicherheit von Daratumumab im Rahmen der Kombinationstherapie. Die häufigste schwere, unter Daratumumab häufiger auftretende Nebenwirkung war Pneumonie (10 vs 3%). In der Erhaltungstherapie mit Daratumumab wurden folgende unerwünschte Ereignisse dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infekte der oberen Luftwege: 19%</li> <li>- Diarrhoe: 10%.</li> </ul> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ist zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich (13,3 vs 11,3%).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                 | <p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst. Der Bericht legt einen Schwerpunkt auf die Kritik von Folgetherapien und auf die Übertragbarkeit der Daten von OCTANS auf den deutschen Versorgungskontext. Generell muss angemerkt werden, dass das jetzige Verfahren eine Re-Bewertung älterer Daten ist. Seit der Erstbewertung hat sich beim Multiplen Myelom ein schneller Wandel in der Therapielandschaft vollzogen hat. Der Studienstart der ALCYONE Studie lag Anfang 2015. Die erklärt auch, dass die Folgetherapien nicht vollständig den jetzt empfohlenen Folgetherapien entsprechen, aber durchaus weitgehend den Stand der Versorgung im entsprechenden Zeitraum widerspiegeln.</p> | <p>Aus den Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation der ALCYONE bzw. OCTANS-Studie geht hervor, dass verhältnismäßig wenig Daratumumab-basierte Kombinationstherapien im Vergleichsarm eingesetzt wurden.</p> <p>In der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die Wahl der Folgetherapien zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung leitlinienkonform erfolgt ist.</p> <p>Aus Sicht des G-BA ergeben sich vor dem Hintergrund eines in der Regel langen Krankheitsverlaufes mit mehreren aufeinanderfolgenden Therapielinien diesbezüglich zwar Unsicherheiten, jedoch stehen diese einer Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes im</p> |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Endpunkt Gesamtüberleben, auch unter Berücksichtigung der vorliegende Effektstärke, nicht entgegen. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen wird der statistisch signifikante Vorteil der Daratumumab-Kombination im Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt als eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet.                                                                                                            |
|                 | <p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Daratumumab wird hier in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison eingesetzt, nicht in Kombination mit einem „neuen“ Arzneimittel entsprechend der gesetzlichen Definition.</p>                                                                                                                                                                                                 | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                 | <p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Daratumumab war der erste Anti-CD38 Antikörper in der Onkologie. Die erneute Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison bestätigt seine hohe Wirksamkeit. Die Verlängerung der Überlebenszeit im finalen Datenschnitt von ALCYONE ist statistisch signifikant.</p> <p>Inhaltlich und formal sind die folgenden Aspekte zu diskutieren:</p> | Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Studie OCTANS nur ergänzend dar und begründet dies mit der fehlenden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass im asiatisch-pazifischen Raum und insbesondere in China zu einem relevanten Anteil Personen keine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) erhalten haben, obschon sie für eine solche geeignet wären. |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>1. <u>Studienpopulation</u></p> <p>In Deutschland besteht ein umfangreiches Netzwerk von erfahrenen Zentren für die autologe Stammzelltransplantation. Deshalb wird auch älteren Pat. mit geringer Komorbidität diese Therapieoption mit der Chance zur Verlängerung der Überlebenszeit angeboten. Die Patientenpopulation von ALCYONE entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Ob das Patientenkollektiv von OCTANS ebenfalls vollständig den deutschen Transplant-Kriterien entspricht, ist nicht vollständig klar. Das schränkt die Übertragbarkeit und den Wert der Metaanalyse ggf. etwas ein.</p> <p>2. <u>Erhaltungstherapie</u></p> <p>Das Studiendesign von ALCYONE und von OCTANS enthielt eine Langzeiterhaltungstherapie mit Daratumumab. Ob diese Zeitdauer optimal und in dieser Länge erforderlich ist, ist aus heutiger Sicht und aufgrund 2024 vorhandener Kenntnis der konzipierten Studien unklar. Daten aus anderen Studien mit jüngeren Pat. bestätigen einen eigenen Effekt für die Erhaltungstherapie. Moderne Konzepte mit Berücksichtigung der Remissionstiefe könnten zukünftig zu einer stärker Risiko-adaptierten Steuerung der Erhaltungstherapie führen.</p> <p>3. <u>Folgetherapien</u></p> | <p>Aus medizinischen Gesichtspunkten resultiert aus dem höheren Anteil potentiell ASZT-geeigneter Patientinnen und Patienten der Studie OCTANS eine Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Aus den mündlichen und schriftlichen Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften ist abzuleiten, dass insbesondere im Hinblick auf die Transplantation älterer Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom und der Verfügbarkeit spezifischer Folgetherapien zumindest eine gewisse Unklarheit bezüglich der Übertragbarkeit der Studie OCTANS auf den deutschen Versorgungskontext besteht. Allerdings weisen die medizinischen Fachgesellschaften auch darauf hin, dass trotz dieser möglichen Unterschiede die Studienergebnisse vergleichbar sind. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Subgruppenanalysen für das Merkmal ASZT-Nicht-Eignung weisen auf sehr ähnliche Effekte in entscheidungsrelevanten Endpunkten hin (siehe</p> |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Die Optionen für Folgetherapien haben sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Der IQWiG-Bericht enthält eine detaillierte Analyse, ob die Empfehlungen der deutschen S3 Leitlinie Multiples Myelom zu Folgetherapien in ALCYONE und OCTANS umgesetzt wurden. Sorgfältig wurde die Zahl von Pat. mit Dreifachtherapien gezählt und verglichen. Angesichts der Dynamik in der Therapie des Multiplen Myeloms mit zahlreichen Neuzulassungen bei den möglichen Folgetherapien ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe korrekt. Der Wunsch nach einer Orientierung aller Folgetherapien an der S3 Leitlinie auf dem Stand vom Februar 2022 geht an der Versorgungsrealität vorbei.</p> <p>Die Kombinationstherapie mit Daratumumab gehört inzwischen zum Standard der Therapie von Pat. mit behandlungspflichtigem Multiplen Myelom sowohl bei Pat. mit als auch ohne Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.</p> | <p>unten). Unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte werden die Ergebnisse der Studie OCTANS als hinreichend aussagekräftig bewertet und für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Zu den Kriterien für die Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) in den Studien ALCYONE und OCTANS</u></p> <p>Um als nicht geeignet für die ASZT eingeschätzt zu werden, mussten die Patientinnen und Patienten laut Einschlusskriterien der Studien ALCYONE und OCTANS mindestens 65 Jahre alt sein oder bedeutende Komorbiditäten aufweisen. Seit Beginn der Studien hat sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Beurteilung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Eignung für eine ASZT weiterentwickelt. Demgemäß hat das biologische Alter unter Berücksichtigung von relevanten Komorbiditäten gegenüber dem chronologischen Alter an Bedeutung gewonnen. Daraus resultierend sind möglicherweise Patientinnen und Patienten in die Studien</p> |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>eingeschlossen worden, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ASZT geeignet wären. Um diesem zu begegnen, wurden auf Forderung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten für eine Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung“ dargelegt, welche auf Basis der Kriterien Alter &lt; 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder Alter 65 – 69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre operationalisiert war. Diese Kriterien erfüllen 77 % (ALCYONE) und 55 % (OCTANS) der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Gesamtpopulationen (gemittelt über beide Studien: 72 %).</p> <p>Für die Gesamtpopulationen als auch für die post hoc definierten Teilpopulationen ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht für eine ASZT infrage gekommen wären, unklar ist. Zwar ist das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen zur Operationalisierung der</p> |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>Teilpopulationen (ASZT-Nicht-Eignung) nachvollziehbar und wird als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation angesehen. Dennoch sind die resultierenden Teilpopulationen, wie die Gesamtpopulationen, mit der Unsicherheit behaftet, dass die Einschätzung der ASZT-Nichteignung patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen müsste. Die dafür notwendigen Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln. Ein Vergleich der Ergebnisse der Teilpopulationen mit denen der Gesamtpopulationen zeigt allerdings, dass die Größe des Effekts für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich ist. Daher werden für die Nutzenbewertung jeweils die Gesamtpopulationen herangezogen.</p> <p><u>Zur metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS</u></p> <p>Das Design und die Patientencharakteristika der Studien ALCYONE und OCTANS sind vergleichbar. Zudem zeigt sich keine Heterogenität in den Studien</p> |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>in den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten. Daher wurden die Studienergebnisse durch das IQWiG metaanalytisch zusammengefasst.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass in die Studie OCTANS ein relevant größerer Anteil von Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden ist, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ASZT geeignet sein könnten.</p> <p>Aufgrund dieser zusätzlichen Unsicherheit bezüglich der ASZT-Nicht-Eignung stellt der pharmazeutische Unternehmer die metaanalytische Zusammenfassung mit der Studie ALCYONE nur ergänzend dar.</p> <p>Aus medizinischen Gesichtspunkten resultiert aus dem höheren Anteil potentiell ASZT-geeigneter Patientinnen und Patienten der Studie OCTANS eine zusätzliche Unsicherheit. Wie oben dargelegt, werden die Studienergebnisse der Studie OCTANS</p> |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>allerdings als hinreichend aussagekräftig bewertet und für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Entsprechend werden die beschriebenen Unsicherheiten nicht als derart gravierend eingeschätzt, dass sie unter Berücksichtigung der vergleichbaren Studiendesigns und Patientenpopulationen sowie der nicht festgestellten Heterogenität zwischen den Studien einer metaanalytischen Zusammenfassung entgegenstehen. Daher wird die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.</p> <p>Aus den Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation der ALCYONE bzw. OCTANS-Studie geht hervor, dass verhältnismäßig wenig Daratumumab-basierte Kombinationstherapien im Vergleichsarm eingesetzt wurden.</p> |

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>In der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die Wahl der Folgetherapien zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung leitlinienkonform erfolgt ist.</p> <p>Aus Sicht des G-BA ergeben sich vor dem Hintergrund eines in der Regel langen Krankheitsverlaufes mit mehreren aufeinanderfolgenden Therapielinien diesbezüglich zwar Unsicherheiten, jedoch stehen diese einer Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes im Endpunkt Gesamtüberleben, auch unter Berücksichtigung der vorliegende Effektstärke, nicht entgegen. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen wird der statistisch signifikante Vorteil der Daratumumab-Kombination im Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt als eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022.  
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html>
2. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al.: Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32:309-322, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014)
3. 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.
4. Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 380:2104-2115, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817249](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249)
5. Facon T, Kumar SK, Plesner T et al.: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 1582-1596, 2021: DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6)
6. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al.: Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 378:518-528, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714678](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678)
7. Mateos MV, Cavo M, Blade J et al.: Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 395:132-141, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3)
8. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al.: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 389:519-527, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)
9. Durie BGM, Hoering A, Sexton R et al.: Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J* 10:53, 2020. DOI: [10.1038/s41408-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41408-020-0311-8)
10. Einsele H, Engelhardt M, Tappich C et al.: Phase II study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone as induction therapy in multiple myeloma: DSMM XI trial. *Br J Haematol* 179:586-597, 2017. DOI:[10.1111/bjh.14920](https://doi.org/10.1111/bjh.14920)
11. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al.: Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371:906-917, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1402551](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402551)
12. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al.: European Myeloma N. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 100:1254-1266, 2015. DOI:[10.3324/haematol.2014.117176](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176)

13. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA: Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood* 121:3325-3328, 2013. DOI:[10.1182/blood-2012-10-435750](https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-435750)
14. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al.: Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 378:518-528, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714678](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678)
15. Mateos MV, Cavo M, Blade J et al.: Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 395:132-141, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3)
16. Fu W, Band SM, Huang H et al.: Bortezomib, Melphalan, and Prednisone With or Without Daratumumab in Transplant-ineligible Asian Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The Phase 3 OCTANS Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 23:446-455, 2023. DOI: [10.1016/j.clml.2023.02.009](https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.02.009)

## 5.9 Stellungnahme der DSMM, Professor Einsele

|                   |                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 25.03.2024                                                                                                                                                                                                                        |
| Stellungnahme zu  | Daratumumab – 2023-12-01-D-1014                                                                                                                                                                                                   |
| Stellungnahme von | Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom<br>vertreten durch den Vorsitzenden<br>Herrn Prof. Dr Hermann Einsele<br>Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II<br>Universitätsklinikum Würzburg<br>E-Mail: einsele_h@ukw.de |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DSMM

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><b>Übersicht</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Einleitung</li><li>2. Stand des Wissens</li><li>3. Bewertung der Therapien mit Daratumumab in Kombination mit VMP (Bortezomib (Velcade®), Melphalan, Prednison) in den Studien ALCYONE und OCTANS</li><li>4. Schlussfolgerung PRO Dara VMP</li><li>5. Zusammenfassung der Position des IQWiG in der Nutzenbewertung zum Thema Langzeitremission Daratumumab</li><li>6. Zusammenfassung der Position des IQWiG in der Nutzenbewertung zum Thema Folgetherapien</li></ol>                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |
| <p><b>1. Einleitung</b></p> <p>Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Obwohl formal eine einzige Erkrankung, ist das Multiple Myelom genetisch und klinisch sehr heterogen. Das pathogenetische Konzept basiert auf einem mehrstufigen und hierarchischen Prozess. Klinische Vorstufen des Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende (smouldering) Myelom. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: DSMM

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p>Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre. In allen Altersgruppen liegt die Erkrankungsrate von Männern über der von Frauen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p><b>2. Stand des Wissens</b></p> <p>Eine Therapie ist bei Patienten mit Multiplem Myelom nicht mehr nur bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB-), sondern nun auch bei Vorliegen der sog. SLiM-CRAB Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten 15 Jahren grundlegend gewandelt. Weiterhin spielt die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine wichtige Rolle. Deshalb orientiert sich der Algorithmus für die Erstlinientherapie an der Eignung der Patienten für eine Hochdosistherapie. Bei nicht für eine Transplantation geeigneten Patienten wird eine konventionelle Erstlinientherapie eingeleitet.</p> <p>Bei Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, kann in der Erstlinientherapie auch das stammzelltoxische Melphalan eingesetzt werden. Kombinationen aus drei Arzneimitteln unter Verwendung eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und Dexamethason sind Zweifachkombinationen überlegen und daher bei Patienten im guten</p> |                                                                    |

Stellungnehmer: DSMM

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>Allgemeinzustand zu empfehlen, siehe auch Multiples Myelom Zulassungsstatus.</p> <p>Da nur wenige der neueren Schemata direkt miteinander verglichen wurden, werden diese gleichberechtigt empfohlen.</p> <p>Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD38. CD38 ist auf allen Plasmazellen und auf vielen anderen hämatopoetischen und nicht-hämatopoetischen Zellen nachweisbar. Das Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen.</p> <p>Daratumumab kann eine direkte Zytotoxizität, einen komplement- oder einen zell-vermittelten Zelltod induzieren und wirkt immunstimulierend auf T-Zellen, die wichtigsten Immunzellen der erworbenen Immunität mit großer Anti-Tumor-Wirksamkeit. Der Anti-CD38 Antikörper CD38 war bisher zugelassen ab der Drittlinientherapie zur Monotherapie von Patienten nach Vorbehandlung mit Proteasomen-Inhibitoren und Immunmodulatoren sowie ab der Zweitlinientherapie in Kombination mit Bortezomib oder Lenalidomid.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p><b>3. Bewertung der Therapien mit Daratumumab in Kombination mit VMP (Bortezomib (Velcade®), Melphalan, Prednison) in den Studien ALCYONE und OCTANS</b></p> <p>Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG<sub>k</sub>-Antikörper gegen CD38 mit direktem Tumor- und immunmodulatorischem Wirkmechanismus und hat klinische Wirksamkeit bei der Behandlung des multiplen Myeloms (MM) gezeigt.</p> <p>In einer aktualisierten Analyse der globalen Phase-3-Studie ALCYONE zeigte D-VMP einen signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) im Vergleich zu VMP bei für eine Transplantation ungeeigneten Patienten mit neu diagnostiziertem MM (NDMM). Eine</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                       |

Stellungnehmer: DSMM

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>vorherige Analyse der Phase-3-OCTANS-Studie (mittlere Nachbeobachtungszeit: 12,3 Monate) zeigte ebenfalls ein günstiges klinisches Nutzen-Risiko-Profil für D-VMP im Vergleich zu VMP bei für eine Transplantation ungeeigneten Patienten mit NDMM. Mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von &gt;3 Jahren zeigte die abschließende Analyse von OCTANS einen anhaltenden klinischen Nutzen von D-VMP gegenüber VMP, wobei die PFS-Verbesserung mit der in der globalen ALCYONE-Studie beobachteten vergleichbar war (HR 0,35 vs. 0,42).</p> <p>In den Studien ALCYONE und OCTANS wurde die Addition des monoklonalen Antikörper Daratumumab prospektiv, randomisiert geprüft (DVMP vs. VMP). Als Standardtherapie wurde die Behandlung mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) gewählt. Durch die Addition des CD38 Antikörpers Daratumumab als 4-Fachkombination DVMP wurde die Remissionstiefe, das progressionsfreie (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) deutlich und signifikant gegenüber VMP verlängert. Die Behandlung mit Daratumumab-VMP wurde und bleibt seither ein Standard zur Primärtherapie von nicht fitten und älteren MM-Patienten.</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass durch die Addition von Daratumumab zu VMP (DVMP) die Remissionsraten deutlich und signifikant erhöht wurden bzw. werden, die Rate der tiefen Remission (gemessen auch als MRD-Rate) erheblich zunimmt, das PFS und OS signifikant verlängert werden; und weitere Analysen zu HRQoL, Kosten, Patienten-Fragilität und genereller Empfehlungen einer Daratumumab-haltigen Induktionstherapie angeschlossen wurden.</p> <p>Die Behandlung mit Daratumumab-VMP stellt noch immer eine wesentliche Erweiterung der Therapieoptionen von nicht fitten und</p> |                                                     |

Stellungnehmer: DSMM

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>älteren MM-Patienten dar; die nachfolgende Zweitlinientherapien entsprachen den Standardtherapieregimen der damaligen MM-Zulassungen und dürfen somit nicht mit dem heutigen S3-MM-Therapien/Leitlinien verglichen werden.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Aus den Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation der ALCYONE bzw. OCTANS-Studie geht hervor, dass verhältnismäßig wenig Daratumumab-basierte Kombinationstherapien im Vergleichsarm eingesetzt wurden.</p> <p>In der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die Wahl der Folgetherapien zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung leitlinienkonform erfolgt ist.</p> <p>Aus Sicht des G-BA ergeben sich vor dem Hintergrund eines in der Regel langen Krankheitsverlaufes mit mehreren aufeinanderfolgenden Therapielinien diesbezüglich zwar Unsicherheiten, jedoch stehen diese einer Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes im Endpunkt Gesamtüberleben, auch unter Berücksichtigung der vorliegende Effektstärke, nicht entgegen. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen wird der statistisch signifikante Vorteil der Daratumumab-Kombination im Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt als eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet.</p> |
| <p><b>4. Schlussfolgerung PRO Dara VMP</b><br/>           Daratumumab ist der erste zugelassene Anti-CD38 Antikörper in der Onkologie. Das therapeutische Konzept ist schlüssig, da die hohe Expression von CD38 ein Charakteristikum von benignen und Myelom-Plasmazellen ist. Außerdem verstärkt der Antikörper die Anti-Myelomgerichtete T-Zellantwort. In den späteren Therapielinien ist Daratumumab in Mono- und vor allem in den Kombinationstherapien durch die tiefen Remissionen verankert, die hohe Hazard Ratio beim</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Stellungnehmer: DSMM

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>progressionsfreien Überleben und die signifikante Verlängerung der Überlebenszeit als Folge der Daratumumab-haltigen Erstlinientherapie ist positiv.</p> <p>Bei unbehandelten Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, bestätigt Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison und gefolgt von Daratumumab mono als Erhaltungstherapie seine hohe Wirksamkeit. Die Verlängerung der Überlebenszeit im dritten Datenschnitt ist statistisch signifikant. Das ist überzeugend, beim Multiplen Myelom mit der Fülle wirksamer Arzneimittel in der Zweit- und Drittlinientherapie nicht selbstverständlich. Aus klinischer Sicht stellt allein die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit in Kombination mit dem direkt patientenrelevanten Nutzen der Reduktion der krankheitsassoziierten Fatigue und vor allem Polyneuropathie-Rate bereits einen quantifizierbaren Zusatznutzen dar.</p> <p>Die Kombination von Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednison gefolgt von Daratumumab-Erhaltung ist die zurzeit wirksamste zugelassene Erstlinientherapie für diese Patienten mit Multiplem Myelom.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |
| <p><b>5. Zusammenfassung der Position des IQWiG in der Nutzenbewertung zum Thema Langzeitremission Daratumumab</b></p> <p>Das Thema Langzeitremission wird vom IQWiG in der Nutzenbewertung weder erwähnt noch berücksichtigt. Zwischenzeitlich gibt es eine entsprechende Publikation, welche aus einem Co.Lab zum Thema Heilung entstanden ist:</p> <p><i>Engelhardt M, Kortüm KM, Goldschmidt H, Merz M. Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |

Stellungnehmer: DSMM

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <i>impossible. Haematologica. 2024 Feb 15. doi: 10.3324/haematol.2023.283058.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                     |
| <p><b>6. Zusammenfassung der Position des IQWiG in der Nutzenbewertung zum Thema Folgetherapien</b></p> <p>Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen und die Entscheidung über die nachfolgende Myelomtherapie lag bei der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt.“</p> <p>Gemäß aktueller S3-Leitlinie einer Dreierkombinationstherapie mit 2 neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasom-inhibitor) und einem Steroid bei multiplem Myelom im 1. Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, eine starke Empfehlung aus.</p> <p>Insgesamt hat damit in der 1. Folgetherapie ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten, die nicht der Leitlinienempfehlung entspricht. Dies betrifft insbesondere den Vergleichsarm.</p> <p>In der Gesamtschau werden die beschriebenen Mängel bei den verabreichten Folgetherapien in den Studien ALCYONE und OCTANS als schwerwiegend eingeschätzt. Die gravierenden Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes berücksichtigt.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird hauptsächlich wegen des geringen Einsatzes von Daratumumab bei den verabreichten Folgetherapien als hoch eingestuft.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich unter Berücksichtigung der beschriebenen gravierenden Mängel bei den verabreichten</p> |                                                     |

Stellungnehmer: DSMM

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Folgetherapien, dass der beobachtete Effekt in der vorliegenden Datensituation als nicht quantifizierbar angesehen wird. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.      |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DSMM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><b>Anmerkung:</b> IQWiG attestiert schwerwiegende Mängel</p> <p><b>Dies können wir so nicht bestätigen:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verfahren ist eine Re-Bewertung der Daten, G-BA gibt Auflage vor, die finalen Daten zu präsentieren (vgl. Tragende Gründe der Erstbewertung)</li> <li>2. Was zu berücksichtigen ist: Schneller Wandel der Therapielandschaft im MM in den letzten Jahren (allein in den letzten Jahren &gt; 10 neue Medikamente). Studienstart ALCYONE Anfang 2015, finaler Datenschnitt Mai 2023, Sensitivitätsanalyse im Endpunkt Gesamtüberleben bei Eintreten von 330 Ereignissen im Oktober 2021 (vgl. S. I.51 der IQWiG Bewertung)</li> <li>3. Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen und die Entscheidung über die nachfolgende Myelomtherapie lag bei der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt.</li> <li>4. Folgetherapien entsprechen weitgehend dem Stand der Versorgung im entsprechenden Zeitraum -&gt; keine gravierenden Mängel (vgl. ALCYONE vs. Onkopedia Leitlinie, ESMO Guideline 2017, NCCN Guideline 2017)</li> <li>5. S3-LL: „Die Wahl der jeweiligen Kombinationstherapie sollte in Abhängigkeit von Myelom-Typ, individuellem Risikoprofil und</li> </ol> | <p>Aus den Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation der ALCYONE bzw. OCTANS-Studie geht hervor, dass verhältnismäßig wenig Daratumumab-basierte Kombinationstherapien im Vergleichsarm eingesetzt wurden.</p> <p>In der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die Wahl der Folgetherapien zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung leitlinienkonform erfolgt ist.</p> <p>Aus Sicht des G-BA ergeben sich vor dem Hintergrund eines in der Regel langen Krankheitsverlaufes mit mehreren aufeinanderfolgenden Therapielinien diesbezüglich zwar Unsicherheiten, jedoch stehen diese einer Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes im Endpunkt Gesamtüberleben, auch unter</p> |

Stellungnehmer: DSMM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | Gesamtfitness erfolgen.“: Studie ALCYONE wurde im TIE-Setting durchgeführt<br>6. Einsatz der Therapieregime zwischen den Armen vergleichbar (vgl. Tabelle des IQWiG)                       | Berücksichtigung der vorliegende Effektstärke, nicht entgegen. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen wird der statistisch signifikante Vorteil der Daratumumab-Kombination im Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt als eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet. |

## Literaturverzeichnis

## 7. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Daratumumab (D-1014)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. April 2024

von 11:30 Uhr bis 12:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Herr Dr. Sindern

Frau Keuchel

Frau Baumgartner

Frau Heck

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Heidelberg**:

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Einsele

Angemeldete Teilnehmende der **German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)**:

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Krefft

Frau Dr. Honsek

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Ertel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Kähm

Frau MacDonald

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir sind jetzt bei Daratumumab, Neubewertung nach Fristablauf, Indikation multiples Myelom, Erstlinie bei Nichteignung für Stammzelltransplantation. Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Februar diesen Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen, Bristol-Myers Squibb, Sanofi, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der GMMG, die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Professores Engelhardt und Goldschmidt sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Keuchel, Frau Baumgartner und Frau Heck, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Einsele, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Frau Professor Dr. Weisel, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig – Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Wiedemann, für Sanofi Frau Dr. Krefft und Frau Dr. Honsek, für Amgen Frau Dr. Ertel, für Bristol-Myers Squibb Frau Kähm und Frau MacDonald sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur Einführung. Ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Dr. Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ja. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Sie haben es eben gesagt, es handelt sich um eine Neubewertung nach Fristablauf. Das Dossier für die Erstbewertung der Studie ALCYONE hatten wir bereits 2018 zur Nutzenbewertung vorgelegt. Bevor ich auf die Studie und die aktuelle Nutzenbewertung eingehe, stelle ich uns vor: Für das Nutzendossier und alle Fragen dazu sind Frau Alina Heck und Frau Darja Keuchel verantwortlich. Für alle medizinischen Fragen ist Frau Vanessa Baumgartner zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern, ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung bei Janssen.

Die Daten der Studie ALCYONE beruhen jetzt auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von über sieben Jahren. Damit kann nun auch insbesondere das Gesamtüberleben aus unserer Sicht abschließend bewertet werden. Die Hazard Ratio ist über alle Datenschnitte stabil, und der finale Wert beträgt 0,65. Der Median ist in beiden Armen erreicht, und der mediane Überlebensvorteil unter der Kombination mit Daratumumab beträgt etwa 2,5 Jahre bzw. etwa 30 Monate. Damit bestätigt die finale Auswertung den Überlebensvorteil aus der Erstbewertung bei einer gleichzeitig höheren Aussagesicherheit. Die Langzeitdaten zeigen auch, dass unter der Kombination mit Daratumumab häufiger eine langfristige Freiheit von krankheitsassoziierten Symptomen erreicht werden kann. Die Daten der Studie ALCYONE weisen einen signifikanten Vorteil der Kombination mit Daratumumab in der Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen von fast vier Jahren und über 2,5 Jahre bei Fatigue nach.

Weiterhin haben wir den Endpunkt Langzeitremission ausgewertet. Dabei werden Patienten verglichen, die über mindestens fünf Jahre eine vollständige Remission erreichen. 18,9 Prozent der Daratumumab-Patienten erreichen diesen Zustand, aber nur 3,4 Prozent im Kontrollarm. In diesem Zustand sind die Anzeichen der aktiven Erkrankung nicht sichtbar.

Daher besteht insgesamt aus unserer Sicht ein erheblicher Zusatznutzen. Die mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens von 53,6 Monaten im Kontrollarm zu 83 Monaten im Daratumumab-Arm ist eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, und das obere Konfidenzintervall von 0,8 erlaubt auch in der Systematik des IQWiG, von einem erheblichen Zusatznutzen zu sprechen.

Die zuvor genannte langfristige Freiheit von neuen schwerwiegenden Symptomen, die mit dem Endpunkt Langzeitremission gemessen wird, spricht ebenfalls für einen erheblichen Zusatznutzen. Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu einem anderen Ergebnis und sieht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die beiden aus unserer Sicht heute dazu wichtigsten Fragen sind erstens die Einschätzung der Folgetherapien in der Studie und zweitens die Frage der Relevanz der Studie OCTANS für die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Zur ersten Frage: Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt, dass die Folgetherapien, die in der Studie ALCYONE zum Einsatz bekommen sind, leitlinienkonform und dem deutschen Versorgungsstandard entsprechend waren, der zum damaligen Zeitpunkt bestand. Es ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht, den Bezug auf die aktuellen Leitlinien zu machen, wenn es um eine Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung von mehreren Jahren geht, die ihre Begründung in der Bestätigung der Ergebnisse der ersten Nutzenbewertung hat.

Zur zweiten Frage: Die Studienzentren der Studie OCTANS liegen zu zwei Drittel in China. Wir haben im Dossier ausführlich dargestellt, warum man aus medizinischen Gründen davon ausgehen kann, dass die Studie nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Daher ist die Studie OCTANS sowohl allein als auch in einer metaanalytischen Zusammenfassung mit der Studie ALCYONE nicht für die Beantwortung der Fragestellung dieser Nutzenbewertung geeignet.

Die Studie ALCYONE liefert für die Versorgung relevante und eindeutige Ergebnisse. Neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens auf über 80 Monate im Median und dem Vorteil in der Langzeitremission zeigen die Daten der Studie ALCYONE einen signifikanten Vorteil der Kombination mit Daratumumab in den patientenberichteten Endpunkten. Aufgrund der langen Beobachtungszeit und durch das Erreichen der Mediane im Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Armen wird die Ergebnissicherheit gegenüber der Erstbewertung erhöht. Daher sehen wir in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Die erste Frage geht an Sie. Sie haben gerade ausgeführt, Sie hätten im Vergleichsarm die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung übliche Therapie, also den Therapiestandard und auch den in den Leitlinien abgebildeten Therapiestandard, zugrunde gelegt. Sie begründen das in Ihrer Stellungnahme formal damit, dass Sie sagen, die Kombinationstherapien standen meist erst nach 2019 zur Verfügung. Zu dem Zeitpunkt seien die entsprechenden Studien schon implementiert worden. Die Kombinationstherapien aus Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason, also DRd, oder Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason, also DVd, sind beide bereits seit 2017 zugelassen. Deshalb stellt sich für uns noch einmal die Frage, ob Sie uns darlegen können, wieso der Anteil der Patienten im Vergleichsarm, die als erste Folgetherapie DRd oder DVd erhalten haben, in der Studie nur bei sieben bzw. bei fünf Prozent liegt. Wie gesagt, wenn Ihre Aussage 2019 richtig gewesen wäre, hätte man darüber diskutieren können. 2017 sieht ein wenig anders aus. Vielleicht können Sie dazu noch zwei, drei Takte vertiefend sagen.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Sie fragten nach beiden Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich habe jetzt nach der ALCYONE gefragt.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Die andere Studie mit DRd hatten wir vor zwei Jahren auch in der Rebewertung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich habe nach der ALCYONE gefragt.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Das ist eine Studie mit den gleichen Einschlusskriterien. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme den Abgleich dargestellt, dass wir geschaut haben, was die Patienten in der Studie ALCYONE bekommen haben, den Bezug zu den Leitlinien von 2019 gemacht und danach eine sehr hohe Übereinstimmung gefunden. Die Patienten in der Studie sind dem Versorgungskontext entsprechend behandelt worden. Wichtig ist, dass es in der ganzen Zeit zu keiner Untertherapie gekommen ist. Ich glaube, das haben die Daten der schriftlichen Stellungnahme gezeigt. Ich weiß nicht, ob wir jetzt noch einmal in die Details dieser schriftlichen Stellungnahme gehen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein. Wir haben die Stellungnahme gesehen, aber ich habe gedacht, Sie können vielleicht zusätzlich noch zwei, drei Argumente nennen. Mir reicht das jetzt. Ich wollte es nur noch einmal adressieren. Die Automatik 2019 mit Blick darauf, wir hatten es im Prinzip nicht in der Versorgung, ist jedenfalls für mich auf den ersten Blick nicht selbsterklärend, weil wir sehen, dass so wirksame und neue Therapiestandards in Gestalt von Kombinationstherapien üblicherweise relativ schnell geeignet sind, den allgemeinen Therapiestandard darzustellen. Aber ich lasse das jetzt einmal so stehen.

Die nächste Frage geht an die Kliniker, danach können das IQWiG oder die Bänke nach weiteren Dingen fragen, wenn der Bedarf besteht. Herr Sindern hat den asiatisch-pazifischen Raum angesprochen. Auch das haben wir hier schon mehrfach diskutiert. Welche Unterschiede zum deutschen Versorgungskontext ergeben sich aus Ihrer Sicht bei der Betrachtung der im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführten Studie OCTANS? Wie beurteilen Sie diesbezüglich den Wert der vom IQWiG durchgeführten Metaanalysen der Studien OCTANS und ALCYONE? Auch hier hat Herr Sindern durchaus kritisch Bezug auf das genommen, was das IQWiG gesagt hat. Mich würde interessieren, wie das von Ihnen aus klinischer Sicht gesehen wird. Ich schaue einmal in die Runde, ob sich jemand bewegt, sonst muss ich einen aussuchen. – Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Frau Heck von Janssen, aber danach frage ich die Kliniker. Frau Heck, bitte.

**Frau Heck (Janssen Cilag):** Aus unserer Sicht ist, wie im Dossier und in der Stellungnahme dargestellt, in der Studie OCTANS der Versorgungskontext ein anderer. In der Studie OCTANS wurden primär Patienten aus chinesischen Zentren eingeschlossen, woraus sich konkrete medizinische Unterschiede ergeben. Wir gehen davon aus, dass hier Unterschiede bestehen, die über die Einschlusskriterien hinausgehen, was sich dann in dieser niedrigeren Anzahl an Patienten von 55 Prozent zeigt, auf die die EMA-Subgruppendefinition für ASCT-Nichteignung zutrifft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann und dann Herrn Einsele.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das formale Argument, das wir in der Diskussion hatten, ging in die Richtung, die gerade genannt wurde, dass möglicherweise in Deutschland auch etwas ältere Patienten autolog transplantiert werden, als das in anderen Ländern üblich ist, weil es dort diese Traditionen gibt. Wir wissen, dass speziell die Mortalität sehr niedrig ist. Insofern, glaube ich, gibt es einen Unterschied.

Wenn man sich allerdings die Daten anschaut, insbesondere was die Remissionsraten und das progressionsfreie Überleben angeht, dann sind die zwischen OCTANS und ALCYONE nur um 2 Prozent unterschiedlich. Das heißt, das liegt fast identisch auf dem Punkt. Auch das progressionsfreie Überleben ist zumindest ähnlich. Das heißt, es gibt Hinweise, dass die Wirksamkeit sehr ähnlich ist, obwohl die Studienkollektive formal nicht gleich konzipiert sind. Was ich gerade gesagt habe, ist der Vergleichsarm, das heißt also nicht die Wirksamkeit von Daratumumab, sondern der Vergleichsarm. Es scheint sich doch um sehr ähnliche Kollektive zu handeln, was das Ansprechen auf Therapie angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Einsele, dann Frau Professor Weisel.

**Herr Prof. Einsele (DSMM):** Nur ein kurzer Beitrag von meiner Seite: Man muss sicher auch immer berücksichtigen, dass der Genetic Background doch etwas anders ist, wenn man in den asiatisch-pazifischen Raum geht. Das betrifft auch die Wirksamkeit, die Nebenwirkungen möglicher Therapien. Von daher ist die Vergleichbarkeit immer etwas eingeschränkt, und man muss vor allem sagen, dass die Zulassungssituation von bestimmten Medikamenten im asiatisch-pazifischen Raum anders ist als in Deutschland. Auch die beiden Dinge, glaube ich, müssen wir berücksichtigen, wenn wir diese Studie auf die deutsche Situation anwenden wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Frau Professor Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Dem kann ich nur zustimmen. Wir sprechen hier auch über die Gesamtüberlebensanalyse. Da spielen, wie Herr Einsele gerade sagte, vor allen Dingen die nachfolgenden Therapien hinein. Wir wissen, dass die Patientinnen und Patienten im Rezidiv aufgrund völlig anderer Verfügbarkeiten anders behandelt werden. Das wird gerade die Langzeitnachsbeobachtung beeinflussen. Die Toxizität der einzelnen Substanzen ist unterschiedlich, wobei, wie Herr Wörmann sagte, die Effektivitätsdaten eher auf der vergleichbaren Seite sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Dann schaue ich in die Runde. Bänke, PatV, Fragen? – Für das Protokoll: Herr Professor Ludwig, der eben noch nicht da war, ist seit knapp zehn Minuten telefonisch zugeschaltet. – Jetzt Fragen, Anmerkungen, Kritik. – Frau Schiller vom GKV-SV.

**Frau Dr. Schiller:** Ich habe im Video gesehen, dass sich Professor Wiedemann noch gemeldet hat. Deshalb würde ich mich jetzt nicht vordrängen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hat er gewunken? – Dann nehmen wir Herrn Wiedemann vor. Schreiben Sie mir bitte im Chat, weil ich nur eine Seite Bilder vor mir habe. Wer auf der zweiten Seite ist, hat gelost, weil ich nicht immer hin und her gehen kann. Dann Herr Professor Wiedemann als erstes.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Vielen Dank für die Hilfe. – Man muss diese Daten schon kritisch untersuchen, weil bei einem Altersdurchschnitt von über 70 Jahren, 72 bei Männern und 74 bei Frauen. Bei den novo diagnostizierten multiplen Myelomen und der Heterogenität dieser älteren Patienten, die oft lange leben, ist die entscheidende klinische Frage, ob wir mit Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan und Prednison die derzeit wirksamste Erstlinientherapie für Patienten haben, die wir nicht transplantieren und die wir nicht unter Hochdosischemotherapie haben, oder ob wir – ich überspitze das jetzt einmal – eine Übertherapie haben, die teuer ist und die zu mehr Pneumonien führt.

Wir haben statistisch einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Das ist deutlich zu sehen. Die Mortalität reduziert sich, PFS verlängert sich. Aber warum ist das in der Versorgungsstruktur für mich als Kliniker und auch für andere Kollegen bei uns in der Arbeitsgruppe kein Beweis? Das Problem ist, dass gerade die Patienten, die über 65 Jahre alt sind, durch die Einschlusskriterien nicht hochdosischemotherapiert wurden. Das ist nicht leitliniengerecht. Das entspricht überhaupt nicht unserer Versorgungsstruktur. Die Analyse der Folgetherapien, die schon angesprochen wurde, belegt eindeutig, dass im Vergleichsarm unterschiedlich zu dem Daratumumab-Arm verfahren worden ist und dass zurecht behauptet werden darf, dass die S3-Leitlinien des monoklonalen Antikörpers, des Immunmodulators und des Proteasominhibitors nicht oder selten angewandt worden sind und Daratumumab im Vergleichsarm entweder spät oder gar nicht eingesetzt wurde. Das sind wesentliche Mängel dieser Studie, aus welchen Gründen auch immer sie zustande gekommen sind. Deshalb ist, glaube ich, das IQWiG-Urteil gerechtfertigt, dass wir hier nur einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wiedemann. – Ich nehme an, Frau Heck, Sie haben sich unmittelbar auf die Bemerkung von Herrn Wiedemann gemeldet. Deshalb würde ich Sie jetzt zur Replik drannehmen und danach Frau Schiller und Herrn Kranz vom IQWiG.

**Frau Heck (Janssen-Cilag):** Herr Professor Wiedemann, Sie haben verschiedene Themen angesprochen, auf die ich nacheinander eingehen werde. Zunächst zur ASCT-Nichteignung der Patienten in der Studie: Dieses Thema wurde in der ersten Nutzenbewertung der Studie ALCYONE und in der Erst- und Rebewertung der Schwesterstudie MAIA schon einmal diskutiert. Die Gesamtpopulation der Studie wurde in allen Fällen als eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation akzeptiert. Die Patienten in der Studie ALCYONE waren im Median 71 Jahre alt. Wir sehen hier hinsichtlich des Gesamtüberlebens auch keine Interaktion. Der Vorteil liegt unabhängig von den Altersgruppen für DVMP gegenüber VMP vor.

An der Stelle würde ich gerne noch einmal auf die Folgetherapien eingehen. Wie wir schon in der Stellungnahme dargestellt haben, ist aus unserer Sicht bei der Wahl der Folgetherapien vor allen Dingen der Therapiestandard zum Zeitpunkt der Wahl der Folgetherapien relevant. Das waren für die Studie ALCYONE die Jahre 2015 bis 2019. Hier sehen wir eine sehr hohe Übereinstimmung, auch mit der damaligen *Onkopedia*-Leitlinie.

Um noch einmal auf die Anteile von Daratumumab einzugehen: Wenn man sich die Patienten anschaut, die eine Folgetherapie erhalten haben, haben wir hier in der ersten Folgetherapie 7,4 Prozent der Patienten, die DRd erhalten haben, und 4,5 Prozent der Patienten, die DVd erhalten haben. Zu beiden Kombinationen hatten wir 2022 eine Rebewertung mit den Langzeitdaten, in der die Vorteile bestätigt wurden. Zum Zeitpunkt der Auswahl der Folgetherapien lag die Wahl im Ermessen der jeweiligen Prüfarzte. In der Leitlinie ist nicht abzulesen, dass es zu diesem Zeitpunkt eine Präferenz speziell für ein Daratumumab-Regime gab. Hier wurden auch in der Studie ALCYONE diverse andere Kombinationen eingesetzt, die sich so in den damaligen Leitlinien finden. Somit wurden die Patienten durchaus nach dem damaligen Therapiestandard adäquat und ohne Mängel behandelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Heck. – Jetzt habe ich Frau Schiller und dann Herrn Kranz. Frau Schiller, GKV-SV.

**Frau Dr. Schiller:** Ich würde hier gleich bezüglich der Folgetherapien anknüpfen. Wir würden gerne von den Klinikern wissen, was der heutige Versorgungsstandard für die Folgetherapien bei Refraktärität bzw. Rezidiv ist. Die S3-Leitlinie gibt eine starke Empfehlung für Dreifachkombinationen mit zwei neuen Wirkstoffen plus Steroid, führt aber alle zugelassenen Optionen auf. Uns interessiert in dem Zusammenhang, welche Wirkstoffkombinationen insbesondere in der Zweitlinie eingesetzt werden oder einen hohen Stellenwert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Weisel, Sie haben sich gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Ich versuche, es strukturiert kurz zusammenzufassen, weil die Zweitlinienpopulation heterogen ist. Grundsätzlich gilt immer Dreier-Therapie vor Zweier-Therapie. Es gab vergangenes Jahr mehrere Phase-III-Studien, die einen Gesamtüberlebensvorteil bezüglich der Dreier-Therapie gezeigt und publiziert haben. Dazu gehören die CASTOR-Studie mit DVd, POLLUX mit DRd und ELOQUENT-3 mit Elo-Pd. Alle Patientinnen und Patienten, die noch Lenalidomid-sensitiv sind, was heutzutage in der Zweitlinie nur noch sehr wenige sind, bekommen ein Lenalidomid-basiertes Triplet. Alle Patientinnen und Patienten, die auf Lenalidomid refraktär sind, was die größte Population heute ist, und noch keinen Anti-CD38-Antikörper hatten oder noch sensitiv sind, bekommen ein Anti-CD38-Antikörper-basiertes Triplet. Patientinnen und Patienten, die in der ersten Linie Lenalidomid-refraktär und schon refraktär gegen ein Anti-CD38-Antikörper sind, bekommen eine Triplet-basierte Therapie unter Vermeidung beider Substanzen bzw. hier erwarten wir die neuen Generationsimmuntherapeutika, gerade für diese Patientenpopulation in früheren

Linien. Ich hoffe, in der ganzen Plethora unserer Möglichkeiten habe ich Ihnen das möglichst strukturiert, sonst fragen Sie gerne noch einmal nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Einsele, Herr Wörmann, Herr Wiedemann, Herr Ludwig, Ergänzungen, Anmerkungen oder Haken dran? – Haken dran. Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. Dann würde ich zu Frau Schiller zurückgehen. Frau Schiller, ist Ihre Frage beantwortet, Nachfragen, weitere Fragen?

**Frau Dr. Schiller:** Es hatten sich noch andere Bänke gemeldet. Also wenn es dazu noch etwas gibt, würde ich denen den Vortritt lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Kranz vom IQWiG, danach Frau Pitura und dann wären Sie wieder an der Reihe, Frau Schiller.

**Herr Dr. Kranz:** Ich habe auch einige Fragen an den pU zu den eingesetzten Folgetherapien. Bevor ich dazu komme, möchte ich kurz klarstellen, und das ist mittlerweile schon angekommen, dass wir immer nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse bewerten. Ob die eingesetzten Folgetherapien zum Zeitpunkt der damaligen Studiendurchführung adäquat waren oder nicht, ist zunächst einmal nicht die relevante Fragestellung, die wir hier zu beantworten haben. Ich möchte aber trotzdem darauf eingehen, weil wir gewisse Ungereimtheiten in der Argumentation und in den Daten des pU festgestellt haben. So wird vom pU unter anderem ausgeführt, dass die Daratumumab-Kombination erst im Verlauf der Studie ALCYONE zur Therapie des multiplen Myeloms ab der zweiten Therapielinie zugelassen wurde. Die Begründung, dass das nicht eingesetzt wurde, war, dass es nicht möglich war, die Patienten in der hier vorliegenden Studie nach Progress mit Daratumumab zu behandeln, da erst im Verlauf der Studie eine Zulassung ab der zweiten Therapielinie erteilt wurde.

Wenn man sich den Zulassungsstatus im Verlauf anschaut, ist es jedoch so, dass die Monotherapie in den USA bereits Ende 2015, also noch während der Rekrutierungsphase für die Studie ALCYONE zugelassen wurde. Bereits Mitte 2016 wurden die Ergebnisse der RCTs POLLUX und CASTOR, also der Studien ab der zweiten Therapielinie, publiziert. Die Zulassung erfolgte kurz darauf. Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse der Überlegenheit von Daratumumab in der Folgelinie standen schon sehr früh zur Verfügung. – Vielleicht so viel zum zeitlichen Verlauf.

Was sich uns so gar nicht erschlossen hat, ist, wieso in den bereits 2014 begonnenen Zulassungsstudien ab der zweiten Therapielinie, nämlich POLLUX und CASTOR, fast 60 Prozent der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie mit Daratumumab erhalten haben und in der später begonnenen Studie ALCYONE in der ersten Therapielinie nur 38 Prozent. Das passt nicht zu der Argumentation, dass der geringe Einsatz in der Studie ALCYONE mit dem Zulassungsstatus zusammenhing. Während der Studienlaufzeit von CASTOR und POLLUX war Daratumumab ebenfalls nicht zugelassen. Diese Studien wurden eher begonnen. Dazu hätte ich gerne eine Einschätzung vom pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kranz. – Wer möchte?

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Das waren, glaube ich, insgesamt zwei große Fragen, eine generell zur Folgetherapie und dann zur Konsistenz der Daten. Ich beginne einmal mit den Folgetherapien und würde dann, wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, übergeben. Zunächst noch einmal die Ausgangssituation: Wir haben eingangs gesagt, es handelt sich hier um eine Rebewertung, zu der wir beauftragt worden sind. Der G-BA hat uns beauftragt, die finalen Daten der Studie ALCYONE noch einmal vorzulegen, insbesondere weil das Gesamtüberleben in der Erstbewertung nicht abschließend bewertet werden konnte. So steht es in den Tragenden Gründen. Das ist bereits die vierte Rebewertung für eine Daratumumab-Kombination. Wir hatten erst kürzlich eine Neubewertung in der Infektiologie, wo sich der Therapiestandard nach mehreren Jahren geändert hat. Hier hatten wir einen Zeitraum von

zehn Jahren überblickt. In keinem dieser Verfahren wurde die erneut eingereichte Studie mit alleinigem Bezug zu den aktuellen Leitlinien bewertet.

Auch das IQWiG hat in der Vergangenheit eine andere Sichtweise angenommen. 2022 hat das IQWiG in der Neubewertung der Studie MAIA –– Das ist die Schwesterstudie zur Studie ALCYONE, die zeitlich parallel in dem Anwendungsgebiet der ersttherapierten Patienten den Vorteil von Langzeitdaten für den Endpunkt Gesamtüberleben noch in einer Pressemitteilung hervorgehoben und in der Nutzbewertung dazu einen beträchtlichen und damit höheren Zusatznutzen als in der Erstbewertung gesehen hat. Da hätte man auch die Frage stellen können.

Wir hatten erwähnt, dass Daratumumab in der Monotherapie in den USA 2014 zugelassen worden ist, in Deutschland 2015. Ich glaube, das war in der vierten Linie. Ich weiß nicht, ob man das hinzuziehen kann. Ich weiß auch nicht, ob man sagen kann, zu dem Zeitpunkt 2014/2015 war das schon Therapiestandard. Die Anteile der Folgetherapien in einer Population, die in der Erstbewertung untersucht wird, mit einer Population zu vergleichen, die in der Rezidivtherapie untersucht wird, ist, glaube ich, auch nicht statthaft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sindern. – Herr Kranz, Nachfrage, weitere Bemerkungen?

**Herr Dr. Kranz:** Das hat meine Frage nicht beantwortet, was wir 2022 bewertet haben. Wir haben jetzt 2024 und schauen uns die Situation neu an. Meine Frage steht immer noch. Sie haben in Ihrer Stellungnahme begründet, dass die Daratumumab-Folgetherapien so gering waren, weil die Zulassung noch nicht erfolgt ist. Dasselbe Problem haben Sie in den Studien POLLUX und CASTOR genauso gehabt. Trotzdem haben Sie dort einen deutlich höheren Anteil an Daratumumab-Folgetherapien. Meine Frage ist: Wie passt das mit Ihrer Argumentation zusammen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann noch einmal Herr Sindern und anschließend Herr Rasch. Ich nehme an zur Grundsystematik, Herr Rasch. – Herr Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich habe gesagt, Sie haben auf der einen Seite Studien, die in der Frontline stattfinden, und Sie vergleichen sie mit Studien, die in der Rezidivtherapie stattfinden. Ich weiß nicht, was die mediane Linie jetzt in CASTOR und POLLUX war, aber das war nicht die zweite Linie. Ich glaube, da haben wir Patienten drin, die in der dritten oder vierten oder fünften Linie waren. Da werden Sie einen höheren Anteil an Folgetherapien haben, als wir das hier in der Frontline haben. Ich glaube nicht, dass Sie die Zahlen so einfach nebeneinander legen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sindern. – Jetzt Herr Rasch zur Einordnung durch den vfa.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich wollte auf den Befristungscharakter dieses Verfahrens hinweisen. Ich meine, es handelt sich nicht um eine erstmalige Bewertung aus der Sicht von 2024. Diese Befristung sollte nicht ad absurdum geführt werden. Ich habe den Appell, hier die prozedurale Fairness im Auge zu behalten. Ich meine, bei einer hinreichend langen Befristung kann für so ziemlich jedes Verfahren irgendwann einmal die Frage gestellt werden, ob die Aussagekraft heruntergestuft werden soll oder sogar die Studien gar nicht mehr verwertbar sind. Dieses Verfahren findet nicht losgelöst statt, sondern es hat eine gewisse Vorgeschichte. Jetzt zu sagen, man betrachtet alleine den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse, das kann man zwar formal tun, aber das würde die Befristung ad absurdum führen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. – Jetzt habe ich noch einmal Herrn Sindern und Frau Heck. Danach machen wir mit Frau Pitura und Frau Schiller weiter.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Mein Punkt hat sich erledigt, aber wenn Frau Heck vielleicht übernehmen darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte, Frau Heck.

**Frau Heck (Janssen-Cilag):** Ich wollte noch einmal auf die Frage von Herrn Kranz eingehen. Zunächst einmal, Sie haben gesagt, dass die Publikationen von CASTOR und POLLUX auch schon früher einen Vorteil gezeigt haben, jedoch ist der Einsatz als Folgetherapie vor allen Dingen an die Zulassung geknüpft, und das ist dann der relevante Zeitpunkt. Die ist in der EU 2017 erfolgt. Die Studie ist 2015 mit den ersten Rekrutierungen gestartet. Das heißt, zwischen 2015 und 2017 konnten schon die ersten Folgetherapien gegeben werden.

Dann zur Dara-Monotherapie: Diese ist, wie von Herrn Sindern erläutert, in einem deutlich späteren Therapiesetting zugelassen. Die Patienten mussten mindestens schon einen Proteasom-inhibitor und einen Immunmodulator erhalten haben. Das ist in der Studie ALCYONE nicht der Fall. Daher wäre es nicht plausibel, wenn die Patienten in der zweiten Linie beispielsweise in der ersten Folgetherapie eine Dara-Monotherapie erhalten würden.

Bei CASTOR und POLLUX haben wir die Situation, dass in der hinteren Linie mit Daratumumab zum ersten Mal eine CD38-Therapie zur Verfügung stand und den Patienten gegeben wurde, wo das als Monotherapie eine neue Option war. In der zweiten Linie lagen zum damaligen Zeitpunkt andere Dreifachkombinationen, beispielsweise aus Carfilzomib und Lenalidomid vor, die ebenfalls eine gute Wirksamkeit und hier gleichermaßen dem damaligen Therapiestandard entsprochen haben. Es ist davon auszugehen, dass die Prüfarzte die Patienten richtig und nach dem bestmöglichen Standard therapiert haben. Man muss sicherlich auch beachten, dass wir hier Patienten haben, die bereits in der ersten Therapielinie nicht für eine ICT geeignet und im Median 71 Jahre alt waren. Das heißt, hier ist sicherlich auch die Frage, wie fit und für welche Folgetherapie die Patienten zu dem Zeitpunkt geeignet waren, als sie ihre erste oder auch spätere Folgetherapien erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Heck. – Herr Kranz noch einmal unmittelbar dazu.

**Herr Dr. Kranz:** Ich wollte nur kurz klarstellen, dass in den Studien CASTOR und POLLUX definitiv eine spätere Therapielinie untersucht wurde, aber sie war nicht deutlich später. Die meisten der dort eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten eine bis zwei Vortherapien. Das heißt, es war nicht so viel deutlich später, wie Herr Sindern das eben dargestellt hat.

Ich habe eine letzte Frage zu den Folgetherapien: Sie haben im Dezember 2017 eine weitere Studie begonnen, nämlich die Studie OCTANS. Spätestens zu diesem Zeitpunkt, also Ende 2017, war die Überlegenheit von Daratumumab ab der zweiten Therapielinie bekannt. Die Studien waren publiziert, die Zulassungen in Europa und den USA erteilt. Diese Studie hätte uns spätestens die eigentlich interessierende Frage beantworten können, nämlich ob die Erstlinientherapie mit Daratumumab einer Therapie nach Progress überlegen ist. Trotzdem haben in der Studie OCTANS nur 20 Prozent der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie mit Daratumumab erhalten. Wieso waren es hier dann noch mal weniger? Hätten Sie nach dem damaligen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht eigentlich allen Patientinnen und Patienten nach einem Progress Daratumumab zur Verfügung stellen müssen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt hat sich Herr Wörmann gemeldet. Ich nehme an dazu, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es geht nicht direkt um die Frage von Herrn Kranz, nur um zwei allgemeine Bemerkungen vorher, dass wir grundsätzlich darauf achten, wenn wir jetzt über Daratumumab-Zulassungen reden. Das heißt nicht per se, dass die in den Ländern auch verfügbar waren. Es gibt durchaus Länder, in denen das zwei bis drei Jahre später war, speziell bei Daratumumab. Das haben wir in der Auswertung von 2017; nur, damit es nicht in die falsche Richtung geht. Als Grundtendenz glaube ich schon, dass wir vonseiten unserer Fachgesellschaft nicht unterschiedliche Maßstäbe anlegen sollten. Das heißt, wir müssen schon die jetzige Therapie mit den aktuellen Standards vergleichen. Aber das haben wir mit

Ihnen nie anders diskutiert. Beim ersten BRAF-Inhibitor Dabrafenib haben wir gesagt, jetzt ist Vemurafenib schon Standard, dann kann man nicht mehr gegen Kontrolle vergleichen, sondern dann muss man das damit vergleichen. Sie haben damals bei Dabrafenib schon entschieden, kein Zusatznutzen, weil der andere BRAF-Inhibitor etwa gleich wirksam war. Das Thema würde ich, glaube ich, jetzt hier nicht auflösen, nicht ändern wollen. Das heißt, ich glaube schon, dass auch bei Wiederholung, also beim Aufrufen eines Themas der aktuelle Standard vergleichbar sein muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Frau Müller dazu. Frau Müller, Sie kommen jetzt an der Warteschlange vorbei. Dann gehen wir aber wieder zurück in die Schlange. Bitte.

**Frau Dr. Müller:** Nur ganz kurz, Professor Wörmann: Sie haben recht, was die zweckmäßige Vergleichstherapie betrifft. Aber hier reden wir über Folgetherapien. Das ist ein Unterschied, wenn wir das sozusagen auf Folgetherapien ausweiten. Es geht um die Fragestellung, wir haben hier eine Bewertung von Daratumumab in dieser Kombination in der Erstlinie. Das ist das Ziel der Nutzenbewertung. Dann ist die Frage, die jetzt das IQWiG implizit formuliert, eigentlich auch explizit, und auch das, was die AkdÄ angesprochen hat, ob Daratumumab wirksamer ist, wenn man es in der ersten oder in der Zweitlinie gibt. Es ist eine Frage nach dem Therapiepfad. Es ist aber nicht eng genommen die Bewertung dieses Wirkstoffs in der Erstlinie, um das etwas auseinanderzuklämüern. Zur Frage der Fairness, die vom vfa angesprochen wurde: Wir berücksichtigen so etwas auch. Meine Frage an die Kliniker ist jetzt: Wo ist für Sie der Stellenwert von Daratumumab in dieser Kombination, also von der Therapielinie her? Wie sehen Sie das? Weil das eine Frage ist, die hier aufgemacht wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Ja, ganz klar vorne. Wir wissen inzwischen, und da haben wir ausreichend medizinische Erkenntnisse, dass wir die Anti-CD38-Antikörper sowohl bei transplantierbaren als auch bei nicht transplantierbaren Patientinnen und Patienten in der ersten Therapielinie in Kombinationstherapien einsetzen sollten. Das liegt an mehreren medizinischen Dingen. Zwei möchte ich herausstellen. Bei der älteren Patientenpopulation – da gibt es sehr gute und publizierte Daten – wissen wir, dass etwa ein Drittel bis die Hälfte der Patientinnen und Patienten aus unterschiedlichen Gründen keine zweite Therapielinie mehr erhält. Das heißt, das, was man vorne nicht macht, kann man nicht zwingend aufheben und nachher einsetzen. Es gibt über die letzten Jahre sehr konsistente Daten, dass diese Attrition Rate, wie wir das nennen, doch beim multiplen Myelom immer noch sehr hoch ist.

Das andere ist, dass wir biologisch bei einer klonalen heterogenen Erkrankung wissen, je breiter wir diese Erkrankung am Anfang targetieren, je tiefer die Remission ist, umso weniger klonale Resistenzen erzeugen wir, und das wissen wir inzwischen immer besser, sodass dadurch erklärt wird, warum wir diese Kombinationstherapien in der ersten Linie einsetzen sollten und damit auch in der Folge – das als letzte Bemerkung – diesen Verlust von vielen Patienten für die zweite Linie ausgleichen können, weil wir mehr Patientinnen und Patienten dann noch einmal in den therapiefähigen Zustand in die zweite Linie bringen können. Es ist insgesamt ein zwar sehr komplexes Thema, aber diese beiden Punkte würde ich gerne herausarbeiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Gibt es Ergänzungen dazu? Herr Wörmann macht Daumen hoch. Herrn Einsele sehe ich nicht. AkdÄ Ergänzung? – Sehe ich auch nicht. Okay, Frau Müller, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann ist jetzt Frau Pitura an der Reihe und danach Frau Schiller. Sie warten beide schon ewig. Frau Pitura, bitte.

**Frau Pitura:** Meine Frage betrifft auch die Folgetherapien und richtet sich an die Kliniker. Sie konnten in Ihrer Stellungnahme der IQWiG-Kritik an den Folgetherapien nicht folgen. Sie

haben in Ihrer Stellungnahme darauf verwiesen, dass in den letzten Jahren zehn neue Arzneimittel zugelassen wurden und sich die Therapielandschaft sehr geändert hat und dass der Studienstart der ALCYONE nun schon fast zehn Jahre zurückliegt, nämlich Anfang 2015. Daher würden die Folgetherapien weitgehend dem Stand der Versorgung im entsprechenden Zeitraum entsprechen und gravierende Mängel nicht vorliegen. Könnten Sie dazu bitte noch einmal ausführen? Welchen Stellenwert hat Cyclophosphamid/Thalidomid/Dexamethason? Das wurde auch als Folgetherapie eingesetzt.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Zum Stand der Folgetherapien: Wir sehen das sicherlich von unserer klinischen Seite mehr aus der Sichtweise des Austauschs mit den europäischen Kolleginnen und Kollegen. Die Studie wurde in sehr vielen spanischen Zentren durchgeführt, wo die Versorgungssituation nach Zulassung sicherlich eine ganz andere war, als wir das von der Anwenderseite im Austausch mit den Kollegen in den entsprechenden Netzwerken erfassen, sodass wir zu der klinischen Bewertung kamen, dass wir sagen, das, was dann eingesetzt wurde, entsprach dem, was man an den Zentren zu diesem Zeitpunkt in den Tumorboards empfohlen hat. Cyclophosphamid/Thalidomid/Dexamethason ist eine Kombination, die außerhalb Großbritanniens nur sehr, sehr selten eingesetzt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Jetzt hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet. Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Als Ergänzung dazu: Frau Pitura, ich kann Ihr Dilemma nicht völlig lösen. Wir können Patienten in einer Studie keine Folgetherapien verwehren, wenn sie nach fünf, sechs oder sieben Jahre Rezidive bekommen und dann für die neue Therapie qualifizieren, entweder bispezifische Antikörper oder sogar für CAR-T-Zellen infrage kommen. Insofern ist das, glaube ich, im Studiendesign nachträglich nicht mehr hereinzuholen. Deshalb sind wir immer daran interessiert, dass das möglichst langfristig und nachhaltig dokumentiert wird, um zu schauen, ob es irgendwelche relevanten Unterschiede gibt.

Der Punkt ist aber der – das noch einmal zur Wiederholung –, den Frau Weisel deutlich gemacht hat: Alle Therapien mit Daratumumab in der Erstlinientherapie zeigen diese deutlichen Unterschiede. Das ist im Wesentlichen die Gruppe der Patienten, die sonst schlecht verlaufen würde und die damit jetzt sozusagen überhaupt in die nächsten Therapien hineingeht, und die verlieren wir nicht frühzeitig. Das ist der Unterschied. Das ist auch bei den Transplant- und den Nichttransplantfähigen konsistent. Das ist der Grund, warum wir Daratumumab jetzt in der Empfehlung in die Erstlinientherapie hineintun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Pitura, Nachfrage oder weitere Frage?

**Frau Pitura:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann habe ich jetzt noch einmal Frau Schiller vom GKV-SV.

**Frau Dr. Schiller:** Ich schließe mich thematisch gleich wieder an, weil die Transplantierbarkeit angesprochen wurde. Ich bitte die Kliniker, auszuführen, anhand welcher Kriterien in der heutigen Versorgung die Nichteignung oder Eignung für die Stammzelltransplantation festgemacht wird. Welche Gründe für oder gegen die Stammzelltransplantation gibt es, abgesehen von der reinen Eignung für die Therapie? Welchen Stellenwert hat das heute, insbesondere im Kontext dieser starken neuen Therapieoptionen, die wir immer mehr sehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Grundsätzlich sollte die Eignung zur Stammzelltransplantation eine biologische Eignung sein. Wir gehen davon aus, dass Patientinnen und Patienten, die eine normale oder nahezu normale Herz- und Lungenfunktionen und keine schweren Komorbiditäten haben, als transplantationsgeeignet definiert werden. Grundsätzlich gibt es

im Versorgungsalltag durchaus auch eine Alltagsorientierung. Das sehen Sie an den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien der deutschen Studiengruppen GMMG und DSMM. In der Regel sind hier Patientinnen und Patienten bis einschließlich 70 Jahre für die Transplantationsstudien in den Einschlusskriterien vorgesehen, sofern die Organfunktionen vorliegen, wie es in den Ein- und Ausschlusskriterien ausgeführt ist. Das ist die Landmarke. Dass das im Einzelfall aufgrund des biologischen Alters modifiziert wird, obliegt dem behandelnden Arzt. Die Hochdosis-Melphalan-Therapie mit der nachfolgenden autologen Stammzelltransplantation bleibt für uns der Goldstandard in der Versorgung der transplantierbaren Patientinnen und Patienten, der unzweifelhaft ist. Es gibt aktuell im gesamteuropäischen Kontext die erste Kopf-an-Kopf-Studie, die das überprüft, dann im Vergleich mit der CAR-T-Zelltherapie, aber aktuell bleibt es Goldstandard in der Versorgung der Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Jetzt Herr Professor Wörmann, dann Frau Heck.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist genau die Bestätigung. Wir werden hier genauso vorgehen wie bei den anderen Erkrankungen. Das Beispiel war das DLBCL, das diffuse großzellige Lymphom, wo zwei von drei CAR-T-Zellprodukten gezeigt haben, dass sie der autologen Stammzelltransplantation im Rezidiv überlegen waren. Das dritte Produkt hat das nicht geschafft. Also werden die beiden empfohlen und die autologe Stammzelltransplantation ist nach hinten gerutscht. Sobald wir solche Daten für das multiple Myelom haben, würden wir ähnlich vorgehen. Das ist auch insofern vergleichbar, als dass wir wahrnehmen, dass CAR-T-Zellen auch bei etwas älteren Patienten einsetzbar sind. Trotzdem warten wir auf diese randomisierten Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Heck vom pU.

**Frau Heck (Janssen-Cilag):** Ich wollte dazu ergänzen, dass diese Definition für die ASCT-Nichteignung schon im ersten Verfahren der Studie ALCYONE und auch in der Erst- und Rebewertung der Schwesterstudie MAIA diskutiert wurde, und sowohl in der Nutzenbewertung als auch in den Zulassungsprozessen wurde die Gesamtpopulation aufgrund der Subgruppenanalyse als eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation bewertet. Hierzu hat sich der Sachstand nicht geändert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Heck. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine ergänzende Frage zu der Frage von Frau Müller, zum Stellenwert von Dara-VMP in der Versorgung. Für mich ist klargeworden, Daratumumab hat auf jeden Fall einen hohen Stellenwert, Firstline. Aber wie verhält es sich konkret mit dieser Kombination Dara-VMP, gerade in Abgrenzung zu dem Dara-Rd, das in der MAIA-Studie untersucht wurde? Wann würde man konkret Dara-VMP einsetzen und nicht DARA-Rd?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Frau Holtkamp, aus klinischer Sicht würden wir sagen: Die Daten, die uns Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason in der Nachbeobachtung gegeben haben, haben das zu dem am meisten verwendeten Standardregime gemacht. Am Daratumumab-VMP stößt man sich inzwischen ein wenig – die Zeit ist vorangeschritten –, an dem niedrigdosierten Melphalan, das hier eingesetzt wurde und das von den US-amerikanischen Kollegen schon sehr lange nicht mehr in der Erstlinientherapie vorab eingesetzt wurde. Grundsätzlich gibt es aber immer noch Patientinnen und Patienten, zum Beispiel bei Niereninsuffizienz, wo man gerne noch den Proteasominhibitor mit Bortezomib kombinieren möchte oder im Einzelfall, wo vielleicht etwas gegen den Einsatz von Lenalidomid spricht, wo dieses Regime eingesetzt wird. Insgesamt ist Dara-RD sicherlich der am meisten

eingesetzte Blockbuster. Im Moment muss man sagen, das ändert sich wahrscheinlich wieder in der Erstlinientherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Ergänzung von Herrn Wörmann, Herrn Einsele oder von der AkdÄ? – Das sehe ich nicht. Dann frage ich Frau Holtkamp: Ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kranz hat sich noch einmal gemeldet, und dann würde ich versuchen, zum Ende zu kommen, weil wir schon über der Zeit sind. Herr Kranz, bitte.

**Herr Dr. Kranz:** Vielen Dank, Herr Hecken. Es tut mir leid, ich muss noch einmal nachfragen, weil ich auf meine letzte Frage keine Antwort vom pU bekommen habe, wieso es in der Studie OCTANS nur so wenige Patientinnen und Patienten waren, die eine Folgetherapie mit Daratumumab bekommen haben. Hätten Sie diesen Patientinnen und Patienten nicht Ende 2017 im Rahmen der Studie Daratumumab als Folgetherapie zur Verfügung stellen müssen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Wer macht das, Frau Heck oder Herr Sindern?

**Frau Keuchel (Janssen-Cilag):** Das mache ich.

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

**Frau Keuchel (Janssen-Cilag):** Die Folgetherapien wurden adäquat gemäß dem damaligen Therapiestandard gegeben. Für Daratumumab gab es in der damaligen Versorgung noch keine bevorzugte Empfehlung. Hier haben wir in der Stellungnahme ausführlich erläutert, dass der damalige Versorgungsstandard in der *Onkopedia*-Leitlinie abgebildet wird, in dem kein bevorzugtes Aussprechen einer Daratumumab-basierten Therapie existiert. Daher sind alle Folgetherapien, die in der Studie ALCYONE gegeben, wurden in dieser *Onkopedia*-Leitlinie reflektiert. Deshalb finden wir, die Folgetherapien sind adäquat gegeben worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Keuchel. – Frau Heck.

**Frau Heck (Janssen-Cilag):** Um darauf noch einmal ergänzend einzugehen: Herr Kranz, Sie haben auch speziell nach der Studie OCTANS gefragt. Letztendlich haben wir in der Stellungnahme und im Dossier dargestellt, dass aus unserer Sicht die Studie OCTANS den deutschen Versorgungskontext nicht adäquat abbildet und die Studie ALCYONE als maßgeblich herangezogen werden sollte. Es spiegelt sich letztendlich hier wider, dass die Folgetherapien in der Studie OCTANS, da sie primär in China und teilweise noch in anderen asiatischen Ländern durchgeführt wurde, nicht mit der Studie ALCYONE vergleichbar ist. Daher ist aus unserer Sicht das Ergebnis der Studie ALCYONE maßgeblich, in der die Folgetherapien nach dem damaligen Therapiestandard adäquat und ohne Mängel erfolgt sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Heck. – Ich sehe keine Wortmeldung mehr, damit gebe ich das Wort an Herrn Sindern. Kurze Zusammenfassung, Herr Sindern, dann würden wir die Anhörung beenden.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ja, vielen Dank. Ein wichtiger Punkt heute war die Frage der Wahl der Folgetherapie. Ich glaube, wir sind uns einig, dass man kann sagen, Fortschritt basiert auf guten RCTs, und dazu gehört, dass Langzeitdaten verfügbar sind. Es handelt sich hier nicht um eine verschobene Erstbewertung. Ich glaube, es ist ganz wichtig, das festzuhalten. Insofern ist es für die Frage heute wichtig, dass man sagen kann, dass die erfolgten Folgetherapien über die gesamte Laufzeit leitlinienkonform waren. Das haben wir in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt.

Der zweite wichtige Punkt heute war die Studie OCTANS. Hier ist wichtig, dass der überwiegende Anteil der Studienzentren in China lag. Drei Viertel der Patienten kommen aus China. Für die Diskussion heute ist wichtig, festzuhalten, dass der Anteil der Patienten, der dort mit einer Stammzelltransplantation behandelt wird, deutlich geringer ist. Wir haben in der Anhörung gehört, dass hier auch in der Rezidivtherapie ein anderer Therapiestandard gilt.

Daher ist davon auszugehen, dass in China praktisch andere Kriterien zur Anwendung kommen, wenn es darum geht, welcher Patient zum Beispiel eine ASCT oder eine andere Therapie bekommt. Das sind konkrete Hinweise darauf, dass es medizinische Unterschiede zwischen dem deutschen und dem chinesischen Versorgungskontext gibt.

Generell ist die Frage der ASCT-Nichteignung. Das war ein Thema, das schon in der Erstbewertung zur Sprache gekommen ist. Der G-BA hat damals eine hinreichende Annäherung mit der Population in der Studie ALCYONE an die Zielpopulation bewertet. Der Sachstand hat sich seit der damaligen Diskussion nicht geändert. Was die Studie am Ende gezeigt hat – und ich habe es am Anfang gesagt –, ist der eindrucksvolle Vorteil, den diese Kombination in der Langzeitstudie ergeben hat. Wir haben eine Verlängerung des Überlebens von 30 Monaten. Konsistent dazu haben wir einen signifikanten Vorteil in der Verschlechterung der Zeit von Symptomen wie Schmerz oder Fatigue. Aufgrund der langfristigen Freiheit von neuen schwerwiegenden Symptomen, die wir mit dem Endpunkt Langzeitremission belegt haben, besteht aus unserer Sicht hier ein erheblicher Zusatznutzen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sindern, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an unsere klinischen Experten, Frau Professor Weisel, Herrn Wörmann, Herrn Einsele, Herrn Wiedemann und Herrn Ludwig, der telefonisch zugeschaltet war. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern Sie uns verlassen. Den Rest bitte ich, sich sofort wieder einzuwählen, wir sind schon 14 Minuten zu spät. Wir machen also unmittelbar mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 12:31 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

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

**Vorgang: 2023-B-306-z Daratumumab**

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

Daratumumab

[neu diagnostiziertes Multiples Myelom, autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

|                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> | <p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>                             | <p>Nicht angezeigt</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>3. Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>      | <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)<br/>Beschluss vom 18. März 2022</li><li>- Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)<br/>Beschluss vom 22. März 2019</li></ul> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use):</p> <p>Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostierten Multiplen Myeloms (Beschluss vom 20. Mai 2021)</p> |
| <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>         | <p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname                        | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Daratumumab<br>L01XC24<br>Darzalex                          | DARZALEX ist indiziert:<br>- 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.                                                                                                                 |
| <b>Chemotherapien</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Bendamustin<br>L01AA09<br>Bendamustin Kabi                  | Primärtherapie bei multiplem 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<br>L01AD01<br>Carmustin-ratiopharm<br>(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:<br>[...]<br>Multiples Myelom (in Kombination mit Glukokortikoiden wie z. B. Prednisolon)                                                                          |
| Cyclophosphamid<br>L01AA01<br>Endoxan                       | Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...]<br>Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)                                                                                                                                                         |
| Doxorubicin<br>L01DB01<br>Adrimedac                         | Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...]<br>Fortgeschrittenes multiples Myelom. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.                                                                                                                                             |
| Melphalan<br>L01AA03<br>Alkeran<br>(generisch)              | Multiples Myelom (Plasmozytom)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vincristin<br>L01CA02<br>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                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Weitere antineoplastische Arzneimittel</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Bortezomib<br>L01XX32<br>Velcade®<br>(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.                                                                                           |
| Lenalidomid<br>L04AX04<br>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.                                                                                                             |
| Thalidomid<br>L04AX02<br>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 $\geq 65$ Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.                                                                                                         |
| <b>Immunstimulanzien</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Interferon alfa-2b <sup>1</sup><br>L03A B05<br>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. |

<sup>1</sup> Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

| <b>Glucocorticoide</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dexamethason<br>H02AB02<br>Dexa-CT®<br>(generisch)  | Onkologie:<br>- Palliativtherapie maligner Tumoren<br>- Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Prednisolon<br>H02AB06<br>Decortin®H<br>(generisch) | Hämatologie/Onkologie: [...]<br>- akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom<br>- Palliativtherapie maligner Erkrankungen<br>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<br>H02AB07<br>Decortin®<br>(generisch)    | Hämatologie/Onkologie: [...]<br>- akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom<br>- Palliativtherapie maligner Erkrankungen<br>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.   |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2023-B-306-z (Daratumumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 18. Oktober 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| Abkürzungsverzeichnis.....                             | 3  |
| 1 Indikation.....                                      | 4  |
| 2 Systematische Recherche.....                         | 4  |
| 3 Ergebnisse.....                                      | 5  |
| 3.1 Cochrane Reviews.....                              | 5  |
| 3.2 Systematische Reviews.....                         | 10 |
| 3.3 Leitlinien.....                                    | 20 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 31 |
| Referenzen.....                                        | 34 |

## Abkürzungsverzeichnis

|          |                                                                             |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------|
| AWMF     | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CRD      | Cyclophosphamid, Revlimid [Lenalidomid], Dexamethason                       |
| Cri      | credibility interval                                                        |
| CTD      | Cyclophosphamid, Thalidomid, Dexamethason                                   |
| Dara-RD  | Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason                                      |
| Dara-VMP | Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednison                               |
| G-BA     | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                 |
| GIN      | Guidelines International Network                                            |
| GoR      | Grade of Recommendations                                                    |
| GRADE    | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation           |
| HR       | Hazard Ratio                                                                |
| KI       | Konfidenzintervall                                                          |
| LoE      | Level of Evidence                                                           |
| NDMM     | newly diagnosed multiple myeloma                                            |
| NICE     | National Institute for Health and Care Excellence                           |
| NTEMM    | non-transplant eligible patients with multiple myeloma                      |
| OR       | Odds Ratio                                                                  |
| RD       | Lenalidomid plus Dexamethason                                               |
| RR       | Relatives Risiko                                                            |
| SIGN     | Scottish Intercollegiate Guidelines Network                                 |
| TEMM     | transplant eligible patients with multiple myeloma                          |
| TRIP     | Turn Research into Practice Database                                        |
| VMP+D    | Bortezomib, Melphalan, Prednison + Daratumumab                              |
| VRD      | Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason                                       |
| VTD      | Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason                                        |
| VTMP     | Bortezomib, Thalidomid, Melphalan, Prednison                                |
| WHO      | World Health Organization                                                   |

## 1 Indikation

in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

*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 wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.10.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 674 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. 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. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

#### **Piechotta V et al., 2019 [8].**

Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis.

#### **Fragestellung**

To compare the effectiveness of different combinations of one or more novel agents (bortezomib, lenalidomide, thalidomide) as treatment of adults with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) to generate a clinically meaningful treatment ranking according to their efficacy and safety and to inform an application for the inclusion of these medicines into the WHO's list of essential medicines.

#### **Methodik**

##### Population:

We included trials involving adults according to the definition in the studies (usually  $\geq 18$  years of age), with a newly confirmed diagnosis of multiple myeloma, irrespective of type and stage of cancer and gender.

##### Intervention/Komparator:

We included trials that included participants receiving a combination therapy of selected immunomodulatory drugs and/or proteasome inhibitors (bortezomib (V)\*, lenalidomide (R)\*\*, thalidomide (T)) in combination with a glucocorticoid (dexamethasone (D), or prednisone (P)) or a glucocorticoid and alkylating agent (cyclophosphamide (C)), or melphalan (M)) in at least one treatment arm for first-line treatment of transplant-ineligible myeloma patients.

\* V stands for 'Velcade®', the proprietary name of bortezomib.

\*\* R stands for 'Revlimid®', the proprietary name of lenalidomide.

Nowadays, the recommended treatment for adults with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) is either a double- or a triple-drug combination therapy (Kumar 2018; Moreau 2017), consisting of:

immunomodulatory drug (R or T) in combination with a glucocorticoid (D, P) or glucocorticoid and alkylating agent (CD, CP or MP)

proteasome inhibitor (V) in combination with a glucocorticoid (D, P) or glucocorticoid and alkylating agent (CD, CP or MP)

immunomodulatory drug (R or T) in combination with proteasome inhibitor (V), and a glucocorticoid (D, P) or glucocorticoid and alkylating agent (CD, CP or MP)

Regimens, which include either an immunomodulatory drug or a proteasome inhibitor will be referred to as double-drug combinations. We will refer to triple-drug combinations, when a immunomodulatory drug and a proteasome inhibitor is included in the regimen.

##### Endpunkte:

Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS), Grade 3 or 4 adverse events (AEs)\* (with a special focus on polyneuropathy, neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, thromboembolism, and infections), Serious adverse events (SAEs), Withdrawals due to AEs, Quality of life (QoL)

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL and MEDLINE, conference proceedings and study registries on 14 February 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

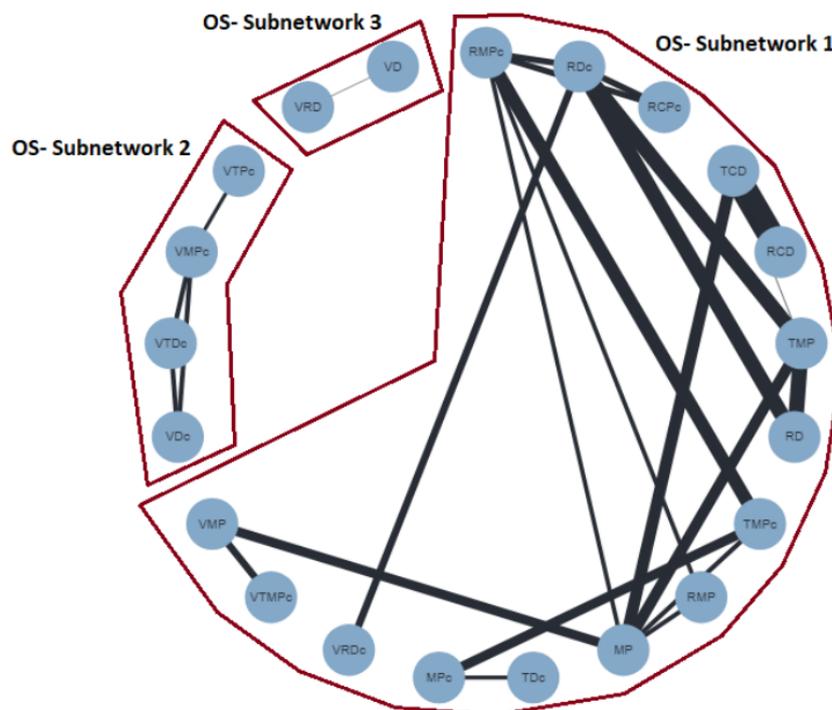
- 25 studies (148 references) comprising 11,403 participants and 21 treatment regimens

Qualität der Studien:

- Risk of bias was generally high across studies due to the open-label study design

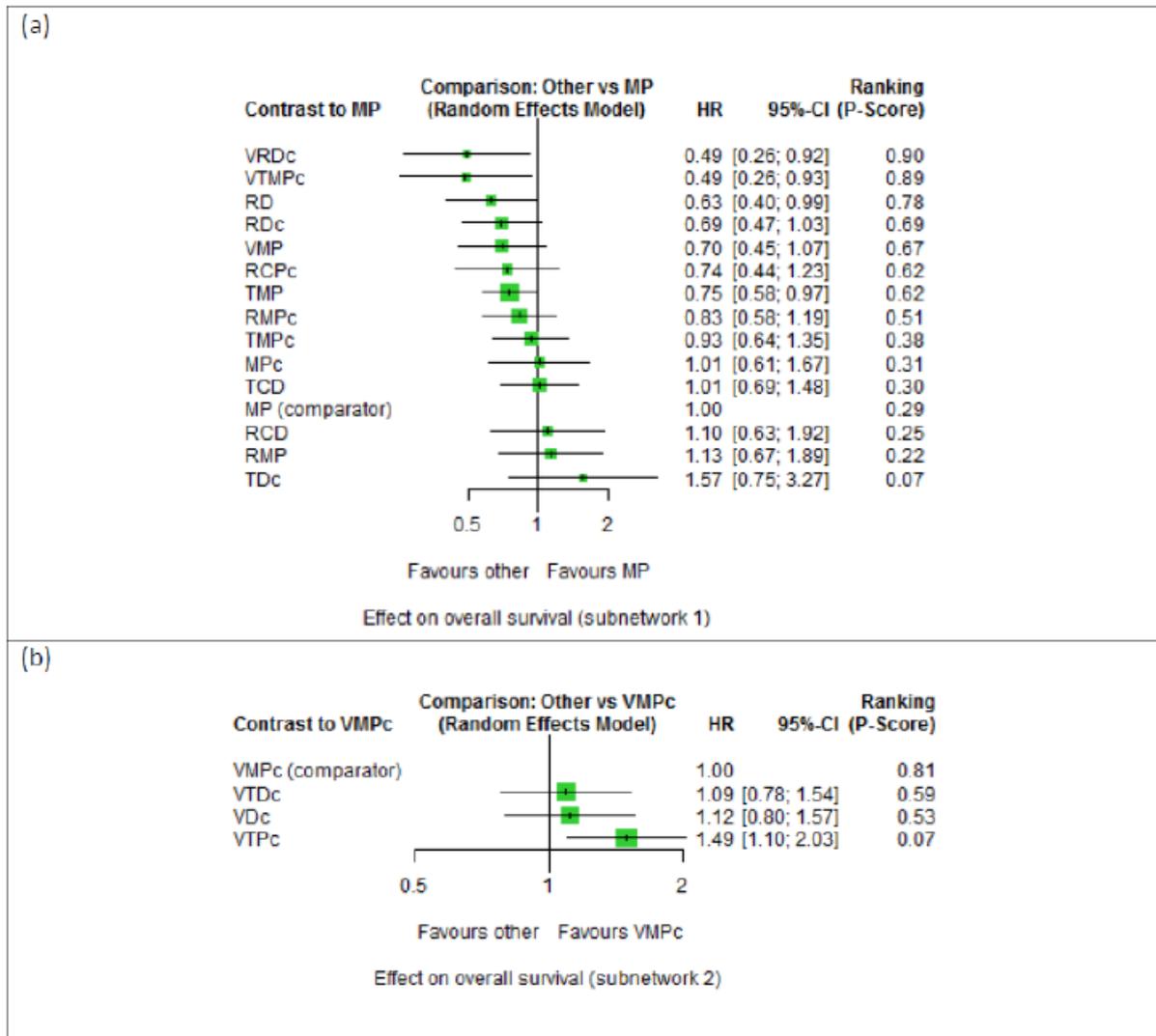
Studienergebnisse:

**Figure 3. Network graph for outcome overall survival. Any two treatments are connected by a line when there is at least one study comparing the two treatments. Line width: number of patients**

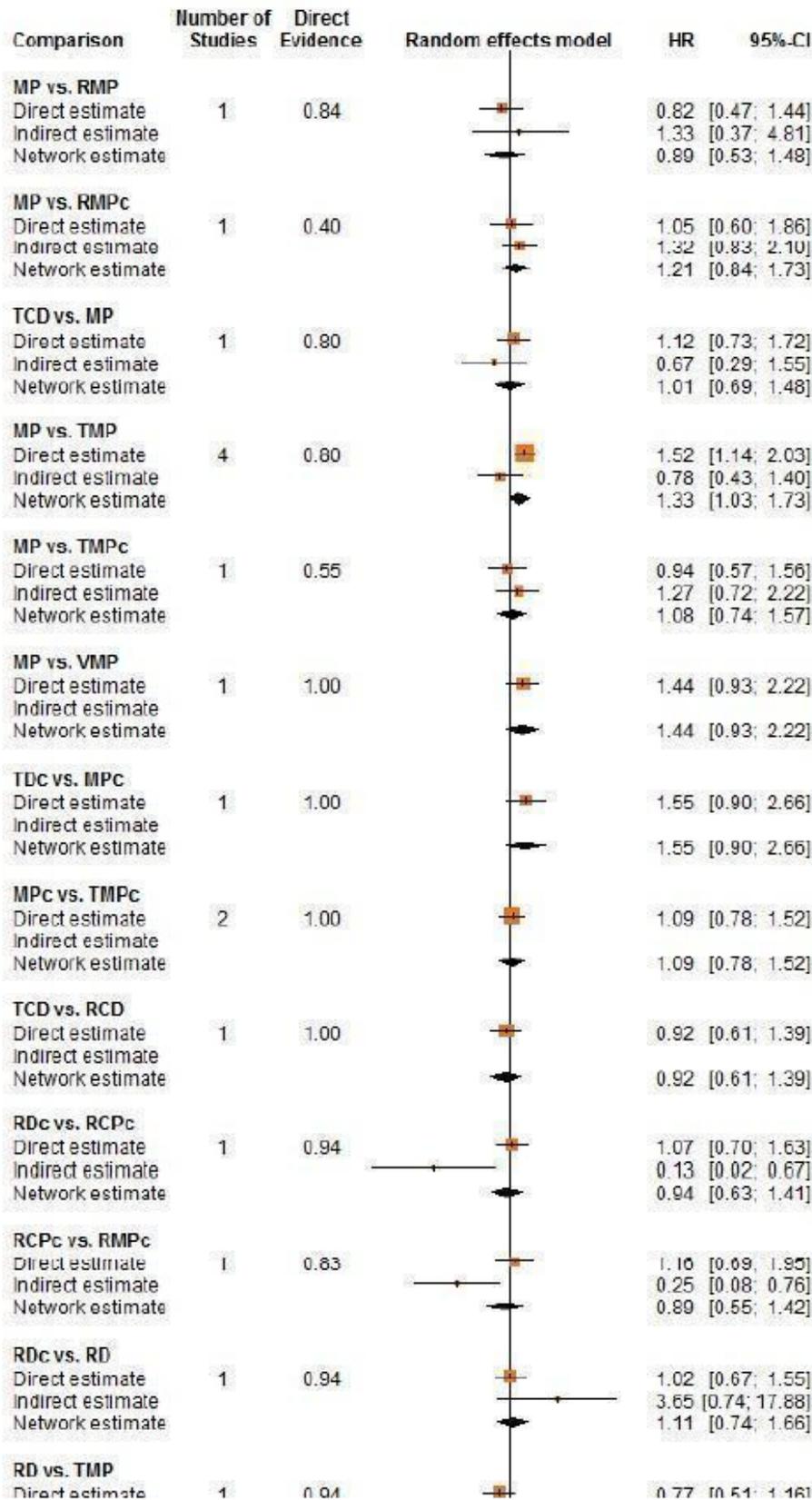


- Overall survival (OS):
  - Evidence suggests that treatment with RD (HR 0.63 (95% confidence interval (CI) 0.40 to 0.99), median OS 55.2 months (35.2 to 87.0)); TMP (HR 0.75 (95% CI 0.58 to 0.97), median OS: 46.4 months (35.9 to 60.0)); and VRDc (HR 0.49 (95% CI 0.26 to 0.92), median OS 71.0 months (37.8 to 133.8)) probably increases survival compared to median reported OS of 34.8 months with MP (moderate certainty).
  - Treatment with VMP may result in a large increase in OS, compared to MP (HR 0.70 (95% CI 0.45 to 1.07), median OS 49.7 months (32.5 to 77.3)), low certainty).

Figure 4. Forest plot for the outcome OS. (a) OS- Subnetwork 1. Reference treatment: MP. (b) OS- Subnetwork 2. Reference treatment: VMPC. Treatments are ordered by P-Score (descending)



**Figure 5. \_ Local approach to check inconsistency - comparison of direct and indirect estimate for closed loops in OS Subnetwork 1**



- Progression-free survival (PFS):
  - Treatment with RD (HR 0.65 (95% CI 0.44 to 0.96), median PFS: 24.9 months (16.9 to 36.8)); TMP (HR 0.63 (95% CI 0.50 to 0.78), median PFS: 25.7 months (20.8 to 32.4)); VMP (HR 0.56 (95% CI 0.35 to 0.90), median PFS: 28.9 months (18.0 to 46.3)); and VRDc (HR 0.34 (95% CI 0.20 to 0.58), median PFS: 47.6 months (27.9 to 81.0)) may result in a large increase in PFS (low certainty) compared to MP (median reported PFS: 16.2 months).
- Adverse events
  - The risk of polyneuropathies may be lower with RD compared to treatment with MP (RR 0.57 (95% CI 0.16 to 1.99), risk for RD: 0.5% (0.1 to 1.8), mean reported risk for MP: 0.9% (10 of 1074 patients affected), low certainty). However, the CIs are also compatible with no difference or an increase in neuropathies.
  - Treatment with TMP (RR 4.44 (95% CI 1.77 to 11.11), risk: 4.0% (1.6 to 10.0)) and VMP (RR 88.22 (95% CI 5.36 to 1451.11), risk: 79.4% (4.8 to 1306.0)) probably results in a large increase in polyneuropathies compared to MP (moderate certainty).
  - No study reported the amount of participants with grade  $\geq 3$  polyneuropathies for treatment with VRDc.
  - VMP probably increases the proportion of participants with serious adverse events (SAEs) compared to MP (RR 1.28 (95% CI 1.06 to 1.54), risk for VMP: 46.2% (38.3 to 55.6), mean risk for MP: 36.1% (177 of 490 patients affected), moderate certainty).
  - RD, TMP, and VRDc were not connected to MP in the network and the risk of SAEs could not be compared.
  - Treatment with RD (RR 4.18 (95% CI 2.13 to 8.20), NMA-risk: 38.5% (19.6 to 75.4)); and TMP (RR 4.10 (95% CI 2.40 to 7.01), risk: 37.7% (22.1 to 64.5)) results in a large increase of withdrawals from the trial due to adverse events (high certainty) compared to MP (mean reported risk: 9.2% (77 of 837 patients withdrew)). The risk is probably slightly increased with VMP (RR 1.06 (95% CI 0.63 to 1.81), risk: 9.75% (5.8 to 16.7), moderate certainty), while it is much increased with VRDc (RR 8.92 (95% CI 3.82 to 20.84), risk: 82.1% (35.1 to 191.7), high certainty) compared to MP.
- Quality of life
  - QoL was reported in four studies for seven different treatment regimens (MP, MPc, RD, RMP, RMPc, TMP, TMPc) and was measured with four different tools. Assessment and reporting differed between studies and could not be meta-analysed. However, all studies reported an improvement of QoL after initiation of anti-myeloma treatment for all assessed treatment regimens.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Considering all 21 comparisons in this network meta-analysis, continuous treatment with VRD (bortezomib plus lenalidomide plus dexamethasone) or VTMP (bortezomib plus thalidomide melphalan and prednisone) showed the highest survival benefits, compared to MP (melphalan and prednisone). RD (lenalidomide and dexamethasone) and TMP (thalidomide melphalan and prednisone) also considerably improved overall survival (OS), respectively compared to MP. However, treatment combinations of bortezomib, lenalidomide and thalidomide also substantially increase incidence of adverse events (AEs), and lead to a higher risk of treatment discontinuation. [...] Clinicians in the field should individually evaluate, with their patients, whether the increase in OS achieved with the novel drug combinations is outweighed by the increase in harms including the increase in risk of polyneuropathies.

## 3.2 Systematische Reviews

---

### Giri S et al., 2020 [2].

Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

Several treatment options are available for the management of older adults with newly diagnosed patients with Multiple Myeloma (MM) who are ineligible for hematopoietic cell transplantation (tiMM).

#### Methodik

##### Population:

- newly diagnosed patients with tiMM (ineligible for hematopoietic cell transplantation)

##### Intervention/ Komparator:

- k.A.

##### Endpunkte:

- PFS, OS, AEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE und EMBASE; bis November 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochran's risk of bias assessment tool

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=27
- 3 phase II studies [14–16] and 24 phase III studies
- All but two studies defined tiMM as age  $\geq$  65 years

##### Charakteristika der Population:

- All but two studies defined tiMM as age  $\geq$  65 years
- The different study regimens were as follows: 1) Dexamethasone (Dex) 2) Dexamethasone-Interferon alpha (Dex\_IFN) 3) Melphalan 100 (MEL100), 4) Melphalan Dexamethasone (Mel\_DexD) 5) Melphalan Prednisone (MP) 6) Thalidomide Dexamethasone (TD) 7) Continuous Lenalidomide Dexamethasone (RD) 8) Lenalidomide Dexamethasone for 18 cycles (RD18) 9) Bortezomib Dexamethasone (VD) 10) Melphalan Prednisone Thalidomide (MPT) 11) Melphalan Prednisone Thalidomide followed by Thalidomide maintenance (MPT\_T) 12) Melphalan Prednisone Lenalidomide (MPR) 13) Melphalan Prednisone Lenalidomide followed by Lenalidomide maintenance (MPR\_R) 14) Cyclophosphamide Prednisone Lenalidomide (CPR) 15) Cyclophosphamide Thalidomide Dexamethasone (CTD) 16) Bortezomib Melphalan Prednisone (VMP) 17) Daratumumab Lenalidomide Dexamethasone (Dara\_RD) 18) Bortezomib Thalidomide Prednisone (VTP) 19) Bortezomib Thalidomide Dexamethasone (VTD) 20) Bortezomib Lenalidomide Dexamethasone (VRD) 21) Bortezomib Melphalan Prednisonep Siltuximab

(VMP\_Siltuximab) 22) Bortezomib Melphalan Prednisone Thalidomide followed by Bortezomib Thalidomide maintenance (VMPT\_VT) 23) Bortezomib Melphalan Prednisone followed by Lenalidomide Dexamethasone in a sequential (VMP\_RD\_seq) or 24) alternating regimen (VMP\_RD\_alt) and 25) VMP plus Daratumumab (VMP\_Dara).

**Table 1**  
Summary characteristics of clinical trials.

| Trial name or author/year | Experimental   | Control                   | Number of patients (Exp/Ctrl) | Median age; years(range) | Female % | ISS III % | Median follow up (months) | Primary end point          |
|---------------------------|----------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------|-----------|---------------------------|----------------------------|
| IFM 95-01/2006            | MP*            | Dex vs Mel_Dex vs Dex_IFN | 122/127/118/121               | 70 (NA)                  | 49%      | NA        | 82.8                      | OS                         |
| IFM 01-01/2006            | MPT*           | MP                        | 113/116                       | 78.5 (75-89)             | 54%      | 32.2%     | 47.5                      | OS                         |
| GIMEMA/2006               | MPT-T*         | MP                        | 167/164                       | 72 (NR)                  | 46%      | NA        | 38.3 vs 37.7              | RR/EFS                     |
| IFM 99-06/2007            | MPT*           | MP vs Mel100              | 125/196/126                   | NR                       | 46%      | 30.9%     | 51.5                      | OS                         |
| MM003/2008                | TD*            | Dex                       | 235/235                       | 65 (38-83)               | 49.4%    | NA        | 18                        | ORR                        |
| VISTA/2008                | VMP*           | MP                        | 304/295                       | 71 (48-91)               | 50%      | 34.4%     | 60.1                      | TTP                        |
| HOVON49/2009              | MPT-T*         | MP                        | 165/168                       | 72 (65-87)               | 44%      | 27.1%     | 39                        | EFS                        |
| Ludwig / 2009             | TD             | MP                        | 145/143                       | 72 (54-86)               | 50%      | 67%       | 28.1                      | PFS                        |
| NMSG / 2010               | MPT-T*         | MP                        | 182/175                       | 74 (NA)                  | 44%      | 42.2%     | 42                        | OS                         |
| PETHEMA / 2010            | VMP            | VTP                       | 130/130                       | 73 (NA)                  | NA       | 33.4%     | 32                        | ORR                        |
| S0232 / 2010              | RD*            | Dex                       | 97/95                         | 54 (NA)                  | 43.8%    | 26.0%     | 47.2                      | PFS                        |
| GIMEMA0305/ 2010          | VMP-T-VT*      | VMP                       | 254/257                       | 71 (NA)                  | 50.7%    | 25.5%     | 23.2                      | PFS                        |
| TMSG / 2011               | MPT*           | MP                        | 58/57                         | 70 (NA)                  | 46%      | 41.7%     | 23                        | ORR/<br>Toxicity<br>Undear |
| Sacchi / 2011             | MPT*           | MP                        | 64/54                         | 77 (66-89)               | 53%      | 27%       | 30                        | ORR/PFS/OS                 |
| MRC-IX / 2011             | CTD*           | MP                        | 426/423                       | 73 (57-89)               | 44.3%    | 44.1%     | 44                        | PFS                        |
| MM-015 / 2012             | MPR_R*         | MPR vs MP                 | 152/153/154                   | 71 (65-92)               | 50.3%    | 49.9%     | 30                        | PFS                        |
| FIRST / 2014              | RD*            | RD18 vs MPT               | 535/541/547                   | 73 (40-92)               | 47%      | 41.6%     | 67                        | PFS                        |
| San-Miguel/ 2014          | VMP_Siltuximab | VMP                       | 52/54                         | 70 (48-90)               | NA       | 53.7%     | 22                        | ORR                        |
| UPFRONT / 2015            | VMP            | VD vs VTD                 | 167/168/167                   | 73 (NR)                  | 50%      | 33.6%     | 42.7                      | PFS                        |
| E1A06 / 2015              | MPR_R          | MPT_T                     | 152/154                       | 76 (54-92)               | 45.4%    | 31.2%     | 40.7                      | PFS                        |
| HOVON87 / 2016            | MPR_R          | MPT_T                     | 319/318                       | 72 (60-91)               | 45.7%    | 26.3%     | 36                        | PFS                        |
| GEMOJ / 2016              | MPT            | CTD vs TD                 | 32/32/18                      | 71 (NA)                  | 56.1%    | 40.5%     | 37.5                      | ORR                        |
| EMN01 / 2016              | MPR_R          | CPR vs RD                 | 218/222/222                   | 73 (NA)                  | 52.8%    | 27.1%     | 39                        | PFS                        |
| Mateos / 2016             | VMP_RD_seq     | VMP_RD_alt                | 118/115                       | 74 (NA)                  | NA       | 31.8%     | 30.3                      | PFS/toxicity               |
| S0777 / 2017              | VRD*           | RD                        | 242/229                       | 63 (NA)                  | 41.6%    | 33.3%     | 55                        | PFS                        |
| ALCYONE / 2018            | VMP_Dara*      | VMP                       | 350/356                       | 71 (40-93)               | NA       | 38.4%     | 27.8                      | PFS                        |
| MAIA / 2019               | Dara_RD*       | RD                        | 368/369                       | 73 (45-90)               | 47.9%    | 29.4%     | 28                        | PFS                        |

Exp/Ctrl, Experiment/Control arm; ISS, International staging system; OS, overall survival; PFS, progression free survival; EFS, event free survival; ORR, overall response rate; TTP, time to progression.  
\* Identifies superior regimen within each study based on the primary endpoint. Lack of asterisk indicates that there was no clear superior regimen among the various arms of the trial based on the primary endpoint.

### Qualität der Studien:

- Of the 27 studies, 19 had low risk for bias in random sequence generation (selection bias, 70%) and 20 in allocation concealment (selection bias, 74%). All but four studies were open label studies and blinding of outcome assessment was done by nine studies (detection bias, 33%).
- All studies had low risk for bias of incomplete outcome data (attrition bias) or selective reporting (reporting bias)

### Studienergebnisse:

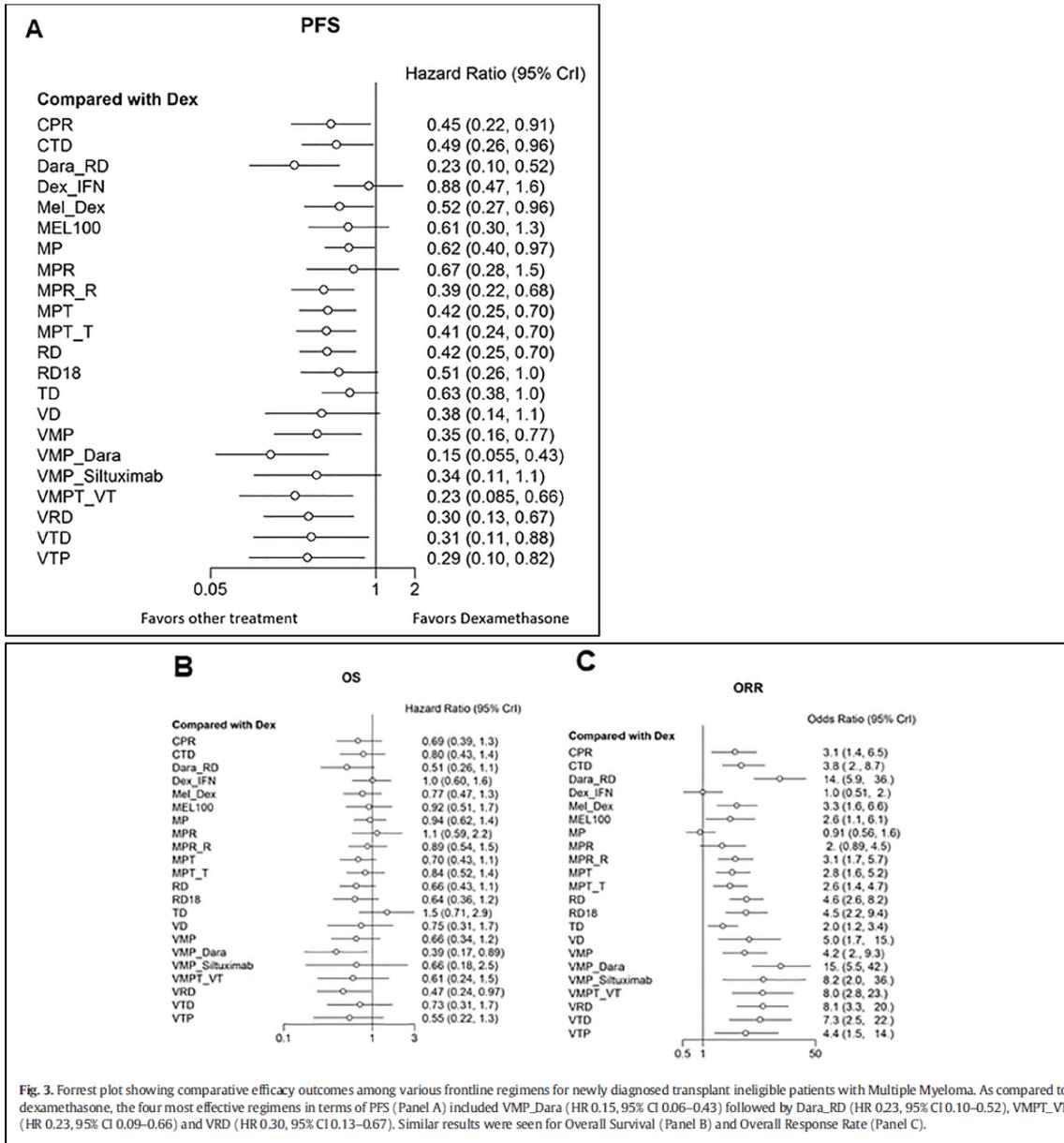
- Our network-meta-analysis suggested that triplets and quadruplet combination regimens were highly effective compared to single agents or doublet therapies.
- The four most effective regimens in terms of PFS included VMP\_Dara (SUCRA 0.960) followed by Dara\_RD, (SUCRA 0.847), VMPT\_VT (SUCRA 0.834) and VRD (SUCRA 0.734).
- For overall survival, after updating recently published mature OS data from ALCYONE trial [31], VMP\_Dara ranked the highest (SUCRA 0.908) followed by VRD (SUCRA 0.854) and Dara\_RD (SUCRA 0.783), with the caveat that mature overall survival data was not yet available for Dara-RD regimen from the MAIA trial.
- Lastly, in terms of ORR, the top three regimens included VMP\_Dara (SUCRA 0.955), Dara\_RD (0.939) and VRD (SUCRA 0.819) (Table 2).

**Table 2**  
Treatments ranked by the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA). Treatments with higher values of SUCRA are more beneficial.

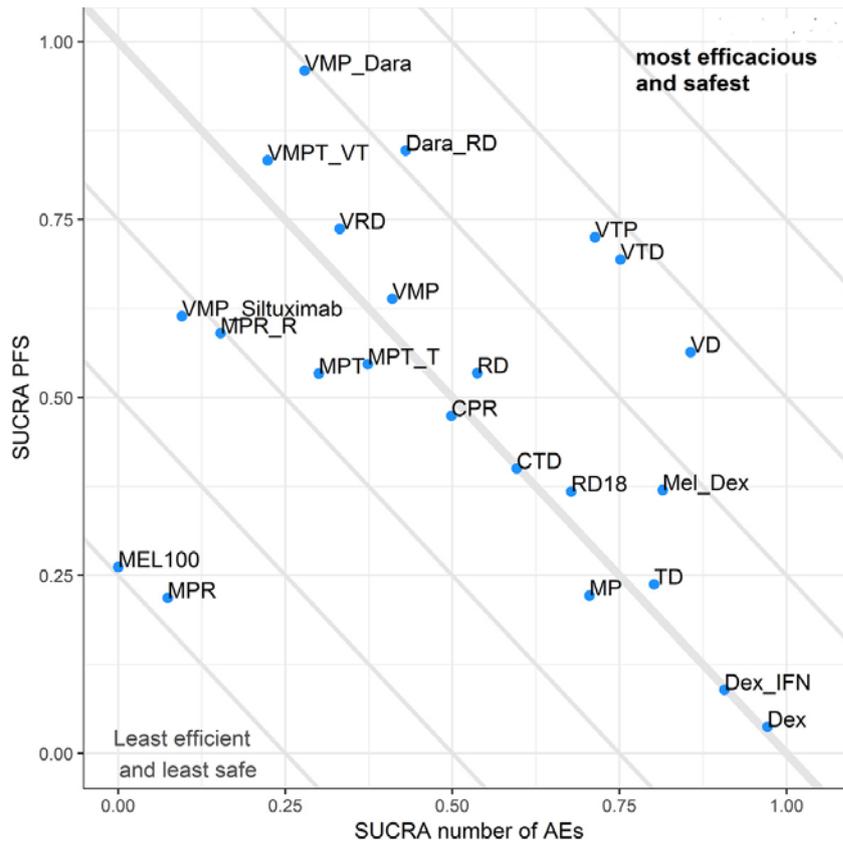
| Treatment arm  | SUCRA for PFS | SUCRA for ORR | SUCRA for OS | SUCRA for AE |
|----------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| VMP_Dara       | 0.960         | 0.951         | 0.908        | 0.279        |
| Dara_RD        | 0.848         | 0.940         | 0.783        | 0.430        |
| VMPT_VT        | 0.835         | 0.812         | 0.644        | 0.224        |
| VRD            | 0.739         | 0.818         | 0.837        | 0.331        |
| VTP            | 0.728         | 0.583         | 0.719        | 0.713        |
| VTD            | 0.693         | 0.790         | 0.517        | 0.751        |
| VMP            | 0.639         | 0.575         | 0.619        | 0.410        |
| VMP_Siltuximab | 0.613         | 0.783         | 0.562        | 0.095        |
| MPR_R          | 0.586         | 0.414         | 0.329        | 0.153        |
| VD             | 0.569         | 0.632         | 0.491        | 0.856        |
| MPT_T          | 0.550         | 0.304         | 0.391        | 0.373        |
| MPT            | 0.536         | 0.358         | 0.600        | 0.300        |
| CPR            | 0.534         | 0.405         | 0.580        | 0.498        |
| CTD            | 0.475         | 0.538         | 0.616        | 0.596        |
| Mel_Dex        | 0.372         | 0.444         | 0.471        | 0.815        |
| RD             | 0.534         | 0.629         | 0.625        | 0.548        |
| RD18           | 0.368         | 0.613         | 0.656        | 0.678        |
| Mel100         | 0.257         | 0.326         | 0.318        | 0.000        |
| TD             | 0.238         | 0.211         | 0.060        | 0.802        |
| MP             | 0.222         | 0.038         | 0.250        | 0.705        |
| MPR            | 0.217         | 0.214         | 0.176        | 0.074        |
| Dex_IFN        | 0.088         | 0.059         | 0.243        | 0.907        |
| Dex            | 0.038         | 0.056         | 0.229        | 0.971        |

PFS, progression free survival; ORR, overall response rate; OS, overall survival; AE, adverse events.

- We selected seven AEs reported by over 50% of the studies, which were included in our toxicity analysis (Fig. S2, Fig. S3).
- Not surprisingly, combination regimens involving three or more drugs had increased toxicity rates as compared to single or two drug regimens. Our analysis showed that as compared to dexamethasone, the expected additional number (with 95% credible interval) of AEs for each study patient was the highest in the following arms: reduced intensity transplantation (MEL-100, 3.449, 95% CrI 3.31–3.59, SUCRA 0), followed by Melphalan, prednisone and lenalidomide, MPR (1.38, 95% CrI 1.09–1.81; SUCRA 0.074) and VMP plus Siltuximab (1.34, 95% CrI 0.92–1.97; SUCRA 0.095) (Table 2, Fig. S2).
- Fig. 3 summarizes these findings in terms of relative hazard ratios comparing each regimen against dexamethasone as the reference treatment.



- Regimens with increased efficacy were also associated with increased rates of toxicity. Of the four most efficacious regimens, toxicity profile was most favorable for Dara\_RD (median additional AEs per patient vs dexamethasone = 0.74; 95% CrI 0.51–1.17; SUCRA 0.430) followed by VRD (median additional AE 0.91; 95% CI 0.41–1.55; SUCRA 0.331), VMP\_Dara (median additional AE 0.91; 95% CrI 0.65–1.34; SUCRA 0.279) and VMPT\_VT (median additional AE 0.98; 95% CrI 0.79–1.24; SUCRA 0.224) (Fig. 4).



### Sensitivity Analysis

We tested the validity of our results against key assumptions by performing the following sensitivity analysis a) re-grouping the study by Waage et al. [22], Palumbo et al. [21] and Wijermans et al. [23] as MPT instead of MPT\_T b) separating CTD regimen studied by Hungria et al. [26] and Morgan et al. [27], characterizing the latter as an attenuated CTD regimen (CTDa) and c) removing SWOG S077 study [19] from our analyses. The key efficacy results remained largely unchanged in our sensitivity analyses. (Figs. S4, S5, S6).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study provides a comparative analysis of efficacy and safety endpoints of various frontline regimens for the management of patients tiMM. We found that triplet and quadruplet novel-agent based regimens had the greatest efficacy, but also led to increasing toxicity. While Dara-VMP was most likely to be the most efficacious regimen in terms of PFS, Dara-RD provided the best balance between efficacy and safety. Future studies should include incorporate geriatric assessment and frailty biomarkers to further refine treatment selection in this vulnerable population.

NMA mit vergleichbarem Ergebnis: Kiss et al. 2021 [3]

---

### Ramasamy K et al., 2020 [9].

Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis.

## **Fragestellung**

Although newer treatment combination regimens are becoming available, their role in the management of NDMM remains undefined. We report the results of the NMA that includes the newer regimens D+Rd, RVd, and daratumumab plus VMP (VMP+D), in addition to established options Rd, MP, MPT, and VMP.

## **Methodik**

### Population:

- patients with NDMM or untreated MM who were aged  $\geq 65$  years or aged  $< 65$  years and transplant-ineligible (TNE)

### Intervention:

- lenalidomide, thalidomide, or bortezomib (as monotherapy or part of a combination treatment), older MP-based combination regimens, and newer regimens including D+Rd, RVd, VMP+D, and carfilzomib in combination with melphalan and prednisone (KMP)

### Komparator:

- placebo, any of the previously mentioned interventions at a different dose or treatment duration, or any other active antimyeloma drug as monotherapy or as part of combination treatment

### Endpunkte:

- OS, PFS, and response rate

### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, MEDLINE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. From January 1, 1988 to July 2, 2019

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight trials

## Charakteristika der Population:

**Table 2.** Baseline age and ISS stage from RCTs in the primary analysis network.

| Study               | Treatment | N   | Age, median (range), y  | ISS stage 3, n (%)     | High-risk cytogenetic profile <sup>a</sup> , n (%) |
|---------------------|-----------|-----|-------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|
| VISTA [22]          | VMP       | 344 | 71 (57–90)              | 115 (34.0)             | 26 (7.5)                                           |
|                     | MP        | 338 | 71 (48–91)              | 119 (34.9)             | 20 (5.9)                                           |
| IFM 01/01 [19,20]   | MPT       | 113 | 78.5 (75–89)            | 34 (30.1)              | NR                                                 |
|                     | MP        | 116 | 78.5 (75–89)            | 31 (26.7)              | NR                                                 |
| IFM 99-06 [16]      | MPT       | 125 | NR (65–75)              | 32 (25.6)              | NR                                                 |
|                     | MP        | 196 | NR (65–75)              | 54 (27.6)              | NR                                                 |
| MM03 [21]           | MPT       | 64  | 76 (66–89)              | 14 (21.9)              | NR                                                 |
|                     | MP        | 54  | 79 (68–88)              | 16 (29.6)              | NR                                                 |
| FIRST [11,17,18,23] | Rd        | 535 | 73 (44–91)              | 216 (40.4)             | 43 (8.0)                                           |
|                     | MPT       | 547 | 73 (51–92)              | 224 (41.0)             | 47 (8.6)                                           |
| SWOG S0777 [15]     | Rd        | 261 | 63 (56–71) <sup>b</sup> | 79 (34.5) <sup>c</sup> | NR                                                 |
|                     | RVd       | 264 | 63 (56–70) <sup>b</sup> | 78 (32.2) <sup>c</sup> | NR                                                 |
| ALCYONE [24]        | VMP + D   | 350 | 71 (40–93)              | 142 (40.6)             | 53 (15.1)                                          |
|                     | VMP       | 356 | 71 (50–91)              | 129 (36.2)             | 45 (12.6)                                          |
| MAIA [25]           | D + Rd    | 368 | 73 (50–90)              | 107 (29.1)             | 48/319 (15.0)                                      |
|                     | Rd        | 369 | 74 (45–89)              | 110 (29.8)             | 44/323 (13.6)                                      |

D + Rd: daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone; ISS: International Staging Score; MP: melphalan and prednisone; MPT: melphalan, prednisone, and thalidomide; NR: not reported; RCT: randomized controlled trial; Rd: lenalidomide and dexamethasone; RVd: lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, and prednisone; VMP + D: bortezomib, melphalan, prednisone and daratumumab.

<sup>a</sup>Presence of at least one of the following chromosomal aberrations: translocation (4;14), translocation (14;16), or deletion 17p.

<sup>b</sup>Interquartile range.

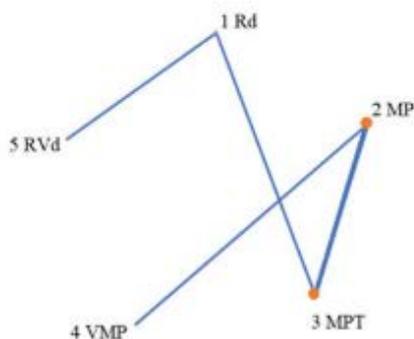
<sup>c</sup>Calculated on the population eligible for efficacy analysis.

## Qualität der Studien:

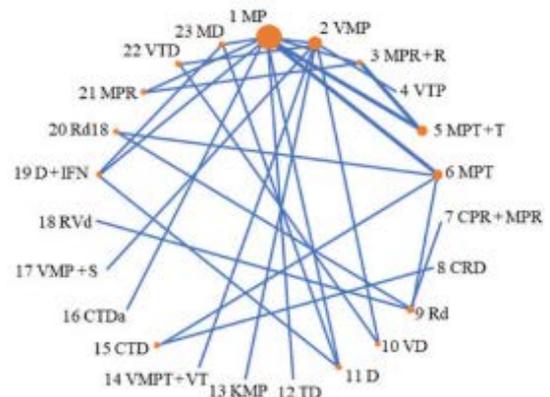
- Trials in the primary network generally had a low-risk of bias regarding blinding of outcome assessment and incomplete outcome data. In IFM 99-06, there appeared to be imbalance in the proportion of patients with chromosomal translocations in the MP versus MPT arms, and more patients in the MP arm received second-line therapies versus the MPT arm. In the SWOG S0777 trial the Rd arm contained a higher proportion of patients aged  $\geq 65$  years (48%) than the RVd arm (38%), and 10% of patients in the trial received ASCT (the proportion in each arm was not reported).

## Studienergebnisse:

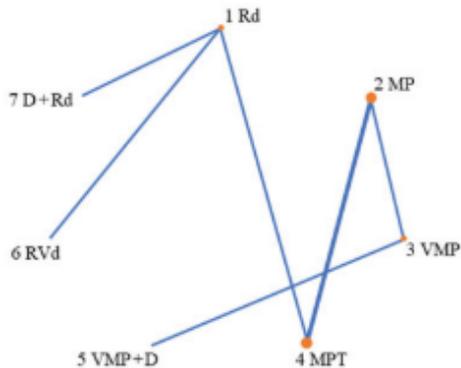
(A) Primary analysis evidence network



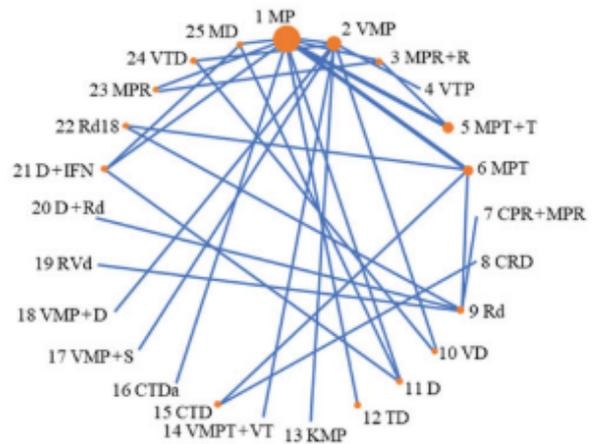
Extended evidence network



(B) Primary analysis evidence network



Extended evidence network



**Figure 2.** Evidence networks. (A) Overall survival (OS). (B) Progression-free survival (PFS). CPR + MPR: cyclophosphamide, prednisone, and lenalidomide plus melphalan, prednisone, and lenalidomide; CRD: cyclophosphamide, lenalidomide, and dexamethasone; CTD: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone; CTDa: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (attenuated); D: dexamethasone; D + IFN: dexamethasone and interferon alpha; D + Rd: daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone; KMP: carfilzomib, melphalan, and prednisone; MD: melphalan and dexamethasone; MP: melphalan and prednisone; MPR: melphalan, prednisone, and lenalidomide; MPR + R: melphalan, prednisone, and lenalidomide plus lenalidomide maintenance; MPT: melphalan, prednisone, and thalidomide; MPT + T: melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; NR: not reported; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; Rd: lenalidomide and dexamethasone; Rd18: lenalidomide in 3 of 4-week cycles; RvD: lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; TD: thalidomide and dexamethasone; VD: bortezomib and dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, and prednisone; VMP + D: bortezomib, melphalan, prednisone, and daratumumab; VMP + S: bortezomib, melphalan, and prednisone plus siltuximab maintenance; VMPT + VT: bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; VTP: bortezomib, thalidomide, and prednisone.

- Primary Analysis (primary analysis network had a simple geometry with a single evidence path between all treatment nodes and no clustering of nodes)
  - Analysis of OS showed evidence of Rd superiority over MP, MPT, and VMP.
  - RvD was the only therapy with evidence of superiority over Rd (HR 0.72, 95% CrI 0.52, 0.96).
  - The impact on OS for VMP+D versus Rd could not be assessed due the absence of mature OS data for VMP+D. Similarly, for PFS, there was evidence that Rd was superior to MP, MPT, and VMP. Compared with Rd, there was evidence that both D+Rd and RvD improved PFS (HR 0.57; 95% CrI 0.43, 0.73 and HR 0.72; 95% CrI 0.56, 0.91, respectively)
  - Results for VMP+D versus Rd were inconclusive for PFS.



**Table 1.** Extracted efficacy data from RCTs in the primary and extended analysis networks.

| Study                                                  | Comparison (N patients)        | PFS HR (95% CI)               | OS HR (95% CI)                |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Primary analysis network</b>                        |                                |                               |                               |
| FIRST [11]                                             | Rd (535) vs MPT (547)          | 0.69 (0.59–0.80)              | 0.78 (0.67–0.92)              |
| IFM 01/01 [19]                                         | MPT (113) vs MP (116)          | 0.62 (0.47–0.82) <sup>a</sup> | 0.68 (0.48–0.96) <sup>a</sup> |
| IFM 99-06 [16]                                         | MPT (125) vs MP (196)          | 0.51 (0.39–0.67)              | 0.59 (0.46–0.81)              |
| MM03 [21]                                              | MPT (64) vs MP (54)            | 0.67 (0.38–1.18) <sup>b</sup> | 0.42 (0.18–0.98) <sup>a</sup> |
| VISTA [22]                                             | VMP (344) vs MP (388)          | 0.56 (0.43–0.72)              | 0.69 (0.57–0.85)              |
| SWOG S0777 [15]                                        | RVd (264) vs Rd (261)          | 0.71 (0.56–0.91)              | 0.71 (0.52–0.96)              |
| ALCYONE [24]                                           | VMP + D (350) vs VMP (356)     | 0.50 (0.38–0.65)              | NR                            |
| MAIA [25]                                              | D + Rd (368) vs Rd (369)       | 0.56 (0.43–0.73)              | NR                            |
| <b>Additional studies in extended analysis network</b> |                                |                               |                               |
| AFAC [26]                                              | TD (145) vs MP (143)           | 1.30 (0.95–1.78)              | 1.55 (1.06–2.27)              |
| CLARION [27]                                           | KMP (478) vs VMP (477)         | 0.91 (0.75–1.10)              | 1.21 (0.90–1.64)              |
| E1A06 [28]                                             | MPT + T (154) vs MPR + R (152) | 0.84 (0.64–1.09)              | 0.88 (0.63–1.24) <sup>c</sup> |
| FIRST [11]                                             | Rd18 (541) vs MPT (547)        | 0.99 (0.86–1.14)              | 0.77 (0.66–0.90)              |
| GEM05 [29,30]                                          | VMP (130) vs VTP (130)         | 1.20 (0.90–1.70)              | 0.67 (0.49–0.91)              |
| GIMEMA [31]                                            | MPT + T (167) vs MP (164)      | 0.63 (0.48–0.81)              | 1.04 (0.76–1.44)              |
| GIMEMA-MM-03-05 [32]                                   | VMPT + VT (254) vs VMP (257)   | 0.58 (0.47–0.71)              | 0.70 (0.52–0.92)              |
| HOVON-49 [33]                                          | MPT + T (165) vs MP (168)      | 0.54 (0.38–0.76) <sup>b</sup> | 0.84 (0.61–1.16) <sup>b</sup> |
| HOVON-87/NMSG18 [34,35]                                | MPR + R (280) vs MPT + T (280) | 0.84 (0.70–1.05)              | 0.79 (0.60–1.05)              |
| Hungria [36]                                           | CTD (32) vs MPT (32)           | 0.89 (0.48–1.64)              | 1.08 (0.54–2.19)              |
| IFM-95/01 [37]                                         | MD (118) vs MP (122)           | 0.86 (0.65–1.13)              | 0.85 (0.62–1.17) <sup>b</sup> |
|                                                        | D (127) vs MP (122)            | 1.70 (1.30–2.22) <sup>b</sup> | 1.14 (0.84–1.55) <sup>b</sup> |
|                                                        | D-IFN (121) vs MP (122)        | 1.46 (1.12–1.92) <sup>b</sup> | 1.10 (0.80–1.50) <sup>b</sup> |
| Magarotto [38]                                         | Rd (217) vs CPR + MPR (437)    | 1.10 (0.90–1.35)              | 1.06 (0.78–1.43)              |
| MM-015 [10]                                            | MPR (153) vs MPR + R (152)     | 2.04 (1.43–2.94) <sup>a</sup> | 1.27 (0.85–1.89) <sup>a</sup> |
|                                                        | MP (154) vs MPR + R (152)      | 2.50 (1.75–3.57) <sup>a</sup> | 1.05 (0.69–1.60)              |
| MRC Myeloma IX [39]                                    | CTDa (426) vs MP (423)         | 0.82 (0.70–0.96)              | 0.89 (0.74–1.08)              |
| Myeloma XI [40]                                        | CTD (924) vs CRD (928)         | 0.96 (0.86–1.07)              | 0.92 (0.79–1.07)              |
| NMSG [41]                                              | MPT + T (182) vs MP (175)      | 0.89 (0.70–1.13)              | 1.12 (0.85–1.47)              |
| San-Miguel [42]                                        | VMP + S (52) vs VMP (54)       | 1.00 (0.58–1.75) <sup>b</sup> | 1.00 (0.33–3.00) <sup>c</sup> |
| TMSG [43]                                              | MPT + T (58) vs MP (57)        | 0.70 (0.42–1.17)              | 0.86 (0.46–1.60) <sup>a</sup> |
| UPFRONT [44]                                           | VMP (167) vs VD (168)          | 1.00 (0.78–1.29) <sup>b</sup> | 0.96 (0.65–1.41) <sup>b</sup> |

CI: confidence interval; CPR + MPR: cyclophosphamide, prednisone, and lenalidomide plus melphalan, prednisone, and lenalidomide; CRD: cyclophosphamide, lenalidomide, and dexamethasone; CTD: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone; CTDa: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (attenuated); D: dexamethasone; D-IFN: dexamethasone and interferon alpha; D + Rd: daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone; HR: hazard ratio; KMP: carfilzomib, melphalan, and prednisone; MD: melphalan and dexamethasone; MP: melphalan and prednisone; MPR: melphalan, prednisone, and lenalidomide; MPR + R: melphalan, prednisone, and lenalidomide plus lenalidomide maintenance; MPT: melphalan, prednisone, and thalidomide; MPT + T: melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; NR: not reached; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; Rd: lenalidomide and dexamethasone; Rd18: lenalidomide in 3 of 4-week cycles; RCT: randomized controlled trial; RVd: lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; TD: thalidomide and dexamethasone; VD: bortezomib and dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, and prednisone; VMP + D: bortezomib, melphalan, prednisone, and daratumumab; VMP + S: bortezomib, melphalan, and prednisone plus siltuximab maintenance; VMPT + VT: bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; VTP, bortezomib, thalidomide, and prednisone.

<sup>a</sup>CI estimated from *p*-value.  
<sup>b</sup>HR and CI estimated from the Kaplan–Meier curve.  
<sup>c</sup>HR and CI estimated from number of deaths and survival rate.

- Sensitivity analysis:
  - In extending the network of trials, a random-effects model for both PFS and OS was used, as suggested by greater heterogeneity across trials and supported by the lower DIC and deviance on the PFS outcome.
  - Rd maintained the PFS improvement over MPT and VMP, as well as RVd over Rd, but the inclusion of additional indirect evidence resulted in broader CrIs. Analysis of the primary network using age-adjusted HRs from the SWOG S0777 trial also provided evidence that Rd was superior to MP, MPT, and VMP in terms of both PFS and OS
  - Both D+Rd and RVd improved PFS versus Rd (HR 0.57; 95% CrI 0.43, 0.73 and HR 0.73; 95% CrI 0.58, 0.92, respectively), and RVd also marginally improved OS versus Rd (HR 0.75; 95% CrI 0.55, 0.99).
  - SUCRA rankings confirmed these findings.
  - Sensitivity analyses incorporating evidence from the extended network and random effects indicated none of the treatments had strong evidence of superiority to Rd in terms of PFS or OS in either the ITT analysis or the age-adjusted analysis. Point estimates were similar to the results from the primary network, but CrIs were wider, reflecting the adoption of random effects.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This NMA informs the relative effectiveness of established and newer therapies for the management of TNE NDMM versus current SoC. The results suggest that D+Rd, Rd, RVd, and VMP+D provide clinically relevant benefits over VMP, MPT, and MP, and that D+Rd and RVd provide benefits over Rd. (...)

NMA mit vergleichbarem Ergebnis: Gil-Sierra et al. 2020 [1]

### 3.3 Leitlinien

#### Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [4,5].

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL

#### Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie soll daher sein, das aktuelle Wissen zu diesem sehr umfassenden Bereich zusammenzustellen und daraus Standards für die aktuelle Diagnostik und Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom in Deutschland abzuleiten.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL bis 07.06.2018

#### LoE

Tabelle 5: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

| Vertrauen in die Evidenz | Beschreibung                                                                                                                                                                              | Symbol |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Hohes Vertrauen          | Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.                                                                                                            | ⊕⊕⊕⊕   |
| Moderates Vertrauen      | 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. | ⊕⊕⊕⊖   |
| Geringes Vertrauen       | Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.                                                          | ⊕⊕⊖⊖   |
| Sehr geringes Vertrauen  | Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.                                                    | ⊕⊖⊖⊖   |

#### GoR

Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade

| Empfehlungsgrad | Beschreibung      | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A               | Starke Empfehlung | soll           |
| B               | Empfehlung        | sollte         |
| 0               | Empfehlung offen  | kann           |

**Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke**

| Konsensstärke            | Prozentuale Zustimmung          |
|--------------------------|---------------------------------|
| Starker Konsens          | > 95% der Stimmberechtigten     |
| Konsens                  | >75 - 95% der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung | >50 - 75% der Stimmberechtigten |
| Dissens                  | <50% der Stimmberechtigten      |

### 13. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

| 13.33                       | Evidenzbasierte Empfehlung                                                              |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Nicht transplantierbare Patienten <i>sollen</i> eine kontinuierliche Therapie erhalten. |
| GRADE                       | [363]; [364]; [365]; [366]; [367]                                                       |
| ⊕⊕⊕⊕                        | Gesamtüberleben                                                                         |
| ⊕⊕⊕⊖                        | Progressionsfreies Überleben                                                            |
| ⊕⊕⊕⊖                        | Unerwünschte Ereignisse                                                                 |
| ⊕⊕⊖⊖                        | Lebensqualität                                                                          |
|                             | Starker Konsens                                                                         |

#### Hintergrund

Bei nicht transplantierbaren Patienten soll, sofern von den Nebenwirkungen her vertretbar eine kontinuierliche Therapie erfolgen. So zeigte sich in allen Studien, die eine begrenzte Therapie mit einer Therapie bis Progress verglichen, ein Vorteil für eine kontinuierliche Therapie [367], [365], [366], [363]. Auch eine Metaanalyse, in der verschiedene Therapieschemata verglichen wurden zeigte einen deutlichen Vorteil für kontinuierliche Therapien hinsichtlich des progressionsfreien und Gesamtüberlebens [364]. Sofern von den Nebenwirkungen vertretbar soll die Therapie daher je nach Induktionstherapie mit Lenalidomid bzw. Daratumumab kontinuierlich bis zum Progress fortgeführt werden. Dara-Rd wird gemäß Zulassung bis zum Progress fortgesetzt.

#### Literatur

363. Jackson, G. H., Davies, F. E., Pawlyn, C., Cairns, D. A., Striha, A., Collett, C., et.al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(1): p. 57-73.
364. Piechotta, V., Jakob, T., Langer, P., Monsef, I., Scheid, C., Estcourt, L. J., et.al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019.
365. Bahlis, N. J., Corso, A., Mugge, L. O., Shen, Z. X., Desjardins, P., Stoppa, A. M., et.al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia*, 2017. 31(11): p. 2435-2442.
366. Mateos, M. V., Dimopoulos, M. A., Cavo, M., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S., et.al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2018. 378(6): p. 518-528.
367. Palumbo, A., Hajek, R., Delforge, M., Kropff, M., Petrucci, M. T., Catalano, J., et.al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1759-69.

| 13.44                       | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                              |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Nicht transplantationsfähige Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten <b>sollten</b> initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden. |
| GRADE                       | [364]; [366]                                                                                                                                            |
| ⊕⊕⊕⊖                        | Gesamtüberleben                                                                                                                                         |
| ⊕⊕⊖⊖                        | Progressionsfreies Überleben                                                                                                                            |
| ⊕⊕⊕⊖                        | Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie)                                                                                                         |
|                             | Lebensqualität: Not reported                                                                                                                            |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                         |

#### Hintergrund

Bei nicht transplantationsfähigen Patienten galt Bortezomib/Melphalan/Prednisolon (VMP) lange als Therapie der Wahl. Anders als bei transplantationsfähigen Patienten ist VMP VTD hier hinsichtlich des OS deutlich überlegen (63 gegenüber 43 Monaten, HR 0,67,  $p=0.01$ ) [426]. Außerdem scheint im Gegensatz zu transplantationsfähigen Patienten eine Hinzunahme von Thalidomid zu einer Vierfachkombination (VMTP-VT) zu einem besseren PFS und OS zu führen [428].

Es gibt keinen direkten Vergleich zwischen Lenalidomid/Dexamethason und VMP in dieser Patientengruppe. In einem Vergleich verschiedener Studien war VMP hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen (HR 0,66 [95%CI 0,45-0,97];  $p=0,03$ ) [425].

Abweichend davon fand eine weitere Metaanalyse bei nicht transplantationsfähigen Patienten einen leichten Vorteil für Revlimid/Dexamethason im Vergleich zu bortezomibhaltigen Schemata hinsichtlich des PFS und OS bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren [429]. Dies scheint insbesondere darauf zu basieren, dass VMP bei Patienten > 75 Jahren seinen Vorteil bezüglich des OS zu verlieren scheint [427].

In der ALCYONE-Studie konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP zu einem signifikant besseren Ansprechen und längerem PFS (nach 18 Monaten) führt (HR [95%CI, 0,38–0,65];  $p<0.001$ ) [366]. Auf Grundlage der ALCYONE Studie wurde im September 2018 das Regime Dara-VMP zugelassen. Nach einem medianen follow-up von 40,1 Monaten betrug die HR für das Versterben in der Dara-VMP-Gruppe im Vergleich zur VMP-Gruppe 0,60 (95%CI 0,46–0,80;  $p = 0,0003$ ). Die Kaplan-Meier-Schätzung der Gesamtüberlebensrate nach 36 Monaten betrug 78,0 % (95%CI 73,2–82,0) in der Dara-VMP-Gruppe und 67,9% (95%CI 62,6–72,6) in der VMP-Gruppe. Das Progressionsfreie Überleben, der primäre Endpunkt, blieb für die Dara-VMP-Gruppe signifikant verbessert (HR 0,42 [95%CI 0,34–0,51];  $p<0,0001$ ) [422].

Ähnliche Daten liegen für die MAIA-Studie vor, in der Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason mit Lenalidomid/Dexamethason verglichen und ebenfalls ein deutlich verbessertes progressionsfreies Überleben zeigte (PFS nach 30 Monaten 70,6% vs. 55,6%, HR für Progress oder Tod 0,56 [95%CI 0,43-0,73];  $p<0.001$ ) [424]. Vorläufige Daten lassen zudem ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben erwarten. Während in beiden Armen das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht ist zeigt sich schon jetzt ein deutlicher Vorteil für den Arm mit Hinzunahme von Daratumumab (HR 0,68 [95%CI 0,53-0,86];  $p=0,0013$ ) Das geschätzte 5-Jahres Gesamtüberleben liegt bei 66,3% vs. 53,1%) [423]

Bei nicht transplantationsfähigen Patienten ist auch die Therapie mit RVD zugelassen und wirksam, wobei es auch hier keinen direkten Vergleich mit den anderen, daratumumabhaltigen Schemata gibt [364].

Aktuell wird auch bei nicht transplantationsfähigen Patienten die Kombination von Lenalidomid und Proteasom-inhibitor (RVD) mit CD-38-Antikörper getestet, endgültige Daten hierzu stehen aber noch aus.

Zusammenfassend sollten nicht transplantationsfähige, aber fitte Patienten mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden. Hierbei ist zu beachten, dass es keine direkten Vergleiche zwischen den Schemata gibt.

#### Literatur

364. Piechotta, V., Jakob, T., Langer, P., Monsef, I., Scheid, C., Estcourt, L. J., et.al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019.

366. Mateos, M. V., Dimopoulos, M. A., Cavo, M., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S., et.al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2018. 378(6): p. 518-528.

423. Facon, T, Kumar, SK, Plesner, T, Orłowski, RZ, Moreau, P, Bahlis, N, et.al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Nov;22(11):1582-1596.
424. Facon, T., Kumar, S., Plesner, T., Orłowski, R. Z., Moreau, P., Bahlis, N., et.al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2019. 380(22): p. 2104-2115.
425. Gentile, M., Magarotto, V., Offidani, M., Musto, P., Bringhen, S., Teresa Petrucci, M., et.al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. *Am J Hematol*, 2017. 92(3): p. 244-250.
426. Mateos, M., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., Teruel, A., Lopez, d. I. G. A., Blanchard, M., et.al. Do we still need the alkylators as part of the upfront treatment of elderly newly diagnosed multiple myeloma patients? Updated follow-up of GEM2005MAS65 Spanish trial comparing VMP vs VTP as induction. *Haematologica*, 2014. 99: p. 221.
427. Morabito, F., Bringhen, S., Larocca, A., Wijermans, P., Victoria Mateos, M., Gimsing, P., et.al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am J Hematol*, 2014. 89(4): p. 355-62.
428. Palumbo, A., , S. Bringhen, , A. Larocca, , D. Rossi, , F. Di Raimondo, , V. Magarotto, , et.al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(7): p. 634-640.
429. Weisel, K., Doyen, C., Dimopoulos, M., Yee, A., Lahuerta, J. J., Martin, A., et.al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 2017. 58(1): p. 153-161.

---

## Sive J et al., 2021 [10].

Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline

### Zielsetzung/Fragestellung

The objective of this guideline is to provide healthcare professionals with clear guidance on the anti-myeloma management of patients with newly diagnosed multiple myeloma.

### Methodik

Siehe auch hier:

<https://b-s-h.org.uk/media/16732/bsh-guidance-developmentprocess-dec-5-18.pdf>

### Grundlage der Leitlinie

- Unklar, ob Patientenvertreter und methodische Berater an der Leitlinie beteiligt waren;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, PubMed, Embase, Central, Web of Science searches up to July 2019

## LoE und GoR

- **GRADE**
- The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).
- In general:
  - (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.

## **Recommendations**

### **Selection of Treatment Combinations**

- Treatment should be chosen according to individual patient factors to maximise the depth and duration of response while minimising toxicity, in order to lengthen survival, improve quality of life, alleviate symptoms and prevent further organ damage. (1A)
- Treatment combinations should be selected for individual patients based on efficacy, tolerability, transplant-eligibility, frailty, comorbidities, patient preference and local familiarity, as well as national and local licencing and payment criteria. (1A)
- For NTE patients, the aim should be to balance delivering tolerable treatment and minimising discontinuations whilst still using effective regimens. (1C)
- NTE patients may receive a PI or non-PI-based treatment regimen. Patients with high-risk cytogenetics should receive a bortezomib/corticosteroid-based regimen if possible. For others, a lenalidomide-based, non-PI containing regimen is also acceptable, and may be preferred for patient-based factors. (1B)
- For NTE patients, an alkylating agent (cyclophosphamide or melphalan) or IMiD (thalidomide or lenalidomide) agent may be added to a bortezomib/corticosteroid-based regimen. Lenalidomide is preferred to thalidomide. (2B)
- Frailty assessment, including the use of objective scoring systems, should be carried out for older and less fit patients. A multidisciplinary approach with input from care of the elderly specialists may be beneficial. (1B)
- Dose modifications should be considered for all frailer, less fit patients. (1A)

- For patients achieving less than a PR, an alternative regimen may be considered in order to deepen response. (2C)
- Daratumumab is well tolerated and improves response rates and survival. It can be added to combination regimens, as per licence. (2A)
- Bortezomib should normally be given subcutaneously on a weekly regimen. (1A)
- Patients with aggressive proliferative disease, plasma cell leukaemia or myeloma-induced cast nephropathy should receive biweekly bortezomib for initial treatment or, alternatively, a more aggressive combination schedule such as DT-PACE. (2C)

#### Literatur

Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:519–27.

Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone ({VCD}) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone ({PAD}) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29:1721–9.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906–17.

Larocca A, Bringhen S, Petrucci Mt, Oliva S, Falcone Ap, Caravita T, et al. A phase 2 study of three low-dose intensity subcutaneous bortezomib regimens in elderly frail patients with untreated multiple myeloma. *Leukemia*. 2016;30:1320–6.

O'donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018;182:222–30.

Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib- Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33:3921–9.

Facon T, Lee JH, Moreau P, Niesvizky R, Dimopoulos M, Hajek R, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2019;133:1953–63.

Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011;118:5752–8.

Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan- Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:5101–9.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906–17.

Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Teruel AI, Lopez de la Guia A, Lopez J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood*. 2014;124:1887–93.

Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380:2104–15.

Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Callander NS, Chanan-Khan AA, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2015;126:1294–301.

---

#### **Mikhael J et al., 2019 [6].**

Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

To provide evidence-based recommendations on the treatment of multiple myeloma to practicing physicians and others.

## Guideline Questions

### *Transplant-Eligible Population*

1. What criteria are used to assess eligibility for autologous stem-cell transplant (ASCT)?
2. What are the options for initial therapy before transplant?
3. What post-transplant therapy should be recommended?
4. What are the response goals for the transplant-eligible patient?

### *Transplant-Ineligible Population*

5. What are the options for initial therapy in transplant-ineligible patients?
6. What are the response goals following initial therapy for transplant-ineligible patients?

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

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

### Recherche/Suchzeitraum:

- from 2005 through 2018

### LoE/GoR

- Strength of evidence: The quality of the total body of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the ExpertPanel's confidence in the available evidence.
- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment is primarily based on the strength of the available evidence for each recommendation and it is an indication of the Expert Panel's confidence in its guidance or recommendation. However, where evidence is lacking, it also affords panels the opportunity to comment on the strength of their conviction and uniformity of their agreement that the recommendation represents the best possible current guidance.

## Recommendations

### Transplant Ineligible

Recommendation 5.1. Initial treatment recommendations for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should be individualized based on shared decision making between physicians and patients. Multiple factors should be considered; disease-specific factors such as stage and cytogenetic abnormalities, and patient-specific factors including age, comorbidities, functional status, frailty status, and patient preferences should also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

Literature review and clinical interpretation. Initial therapeutic recommendations for older adults with myeloma will be informed by both disease-specific and patient-specific factors. Disease-specific considerations include stage and cytogenetics. The R-ISS was developed in a cohort that included about one-third older patients, and its prognostic utility is independent of age, confirming its relevance in the older subgroup.<sup>34,156</sup> In addition, the prognostic importance of high-risk cytogenetics is relevant across the age spectrum. Older adults with deletion 17p, translocation 14; 16, or translocation 4;14 experience shorter PFS and OS.<sup>62,156,157</sup> Patient-specific considerations in older adults center on age-associated vulnerabilities and patient preferences.

In a cohort of over 800 older adults, geriatric assessment factors, including functional status (independence in instrumental activities of daily living and activities of daily living) and comorbidities, were associated with OS. Using these factors, a frailty measure stratifying patients as fit, intermediate-fit, or frail was developed and shown to be predictive of nonhematologic toxicity of therapy, treatment discontinuation, and PFS and OS.<sup>34</sup> Other approaches to applying the concept of frailty to risk stratification in older adults with multiple myeloma have included the Revised Myeloma Comorbidity Index and the Geriatric Assessment in Hematology scale,<sup>158-161</sup> though neither has yet been shown to predict toxicity of therapy.

Patient preferences are another importance consideration. Older patients often have multiple serious medical conditions and do not necessarily prioritize length of survival over other considerations. Maintaining functional independence, rather than OS, is prioritized by 60% to 75% of older adults with serious medical conditions or cancer.<sup>162-164</sup> Thus, toxicities that result in dependence, such as neuropathy or fatigue, would not be in line with the preferences of many older adults.

In summary, disease factors and patient factors can inform treatment options, which should be triangulated with patient preferences to inform shared decision making between providers and older adults with myeloma.

**Recommendation 5.2. Initial treatment of patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should include at minimum a novel agent (immunomodulatory drug or PI) and a steroid if possible (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).**

Literature review and clinical interpretation:

The introduction of immunomodulatory agents and PIs to the initial treatment of older adults with myeloma who are ineligible for transplant has significantly improved outcomes. The combination of thalidomide, melphalan, and prednisone,<sup>165</sup> as well as the combination of bortezomib, melphalan, and prednisone,<sup>84,87,90,116</sup> is superior to melphalan and prednisone alone. Continuous therapy with lenalidomide and dexamethasone prolongs survival compared with 18 months of thalidomide, melphalan, and prednisone.<sup>40,62</sup> In a randomized trial of melphalan, prednisone, and thalidomide compared with melphalan, prednisone, and lenalidomide, disease-focused outcomes were similar, though quality of life was better with the lenalidomide combination.<sup>120</sup>

**Recommendation 5.3. Triplet therapies for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible, including bortezomib, lenalidomide, dexamethasone, should be considered. Daratumumab plus bortezomib plus melphalan plus prednisone may also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).**

Literature review and clinical interpretation:

Triplet therapies (which include at least two novel agents) for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible, including bortezomib plus lenalidomide plus dexamethasone (VRd) or daratumumab plus bortezomib plus melphalan plus prednisone (D-VMP), may be considered for select patients. VRd has been compared with Rd in a trial involving 472 patients.<sup>60</sup> At a median follow-up of 55 months, median PFS was significantly improved in the VRd group (43 months v 30 months in the Rd group; stratified HR, 0.712; 96% CI, 0.56 to 0.906; one-sided P value = .0018).

The median OS was also significantly improved in the VRd group (75 months v 64 months in the Rd group; HR, 0.709; 95% CI, 0.524 to 0.959; two-sided P value = .025). Adverse events of grade 3 or higher were reported in 82% of patients in the VRd group and 75% in the Rd group; 23% and 10% of patients discontinued induction treatment because of adverse events, respectively. Subgroup and multivariate analysis revealed that all age groups benefitted in terms of PFS and OS, including those over 75 years, but the differences were statistically significant for PFS only in those younger than 65 years of age and for OS in those over 75 years.

D-VMP166 has been compared with VMP in a trial involving 700 older patients. At a median follow-up of 16.5 months in a prespecified interim analysis, the 18-month PFS rate was 71.6% (95% CI, 65.5 to 76.8) in the daratumumab group and 50.2% (95% CI, 43.2 to 56.7) in the control group (HR for disease progression or death, 0.50; 95% CI, 0.38 to 0.65; P, .001). The overall response rate was 90.9% in the daratumumab group, as compared with 73.9% in the control group (P, .001), and the rate of CR or better (including stringent CR) was 42.6% versus 24.4% (P, .001). In the daratumumab group, 22.3% of the patients were negative for MRD (at a threshold of 1 tumor cell per 10<sup>5</sup> white cells), as compared with 6.2% of those in the control group (P, .001). All subgroups, other than minority groups of non-immunoglobulin G type, high-risk cytogenetics, and stage I, benefitted with improved PFS, including patients over 75 years of age. The most common adverse events of grade 3 or 4 were hematologic: neutropenia (in 39.9% of the patients in the daratumumab group and in 38.7% of those in the control group), thrombocytopenia (in 34.4% and 37.6%, respectively), and anemia (in 15.9% and 19.8%, respectively). The rate of grade 3 or 4 infections was 23.1% in the daratumumab group and 14.7% in the control group; the rate of treatment discontinuation due to infections was 0.9% and 1.4%, respectively.

Daratumumab-associated infusion-related reactions occurred in 27.7% of the patients. Median OS was not reached in either group at this early follow-up of 15.5 months. Both VRd and D-VMP provide markedly improved PFS and, importantly, this benefit extends to those over 75 years. VRd provides, in addition, improved OS, again including for those over 75 years of age; D-VMP has not yet shown a survival advantage at the early follow-up period (16.5 months v 55 months for VRd). VRd does exhibit increased toxicities compared with Rd, with rates of discontinuation of therapy due to toxicity being 23% versus 10%. D-VMP has been extremely well tolerated up to 16.5 months, with only 0.9% of patients discontinuing therapy for toxicity. Important exclusion criteria in both trials included severe renal dysfunction (30 mL/min for D-VMP v VMP; 40 mL/min for VRd v Rd).

Triplet therapies, therefore, provide improved response rates, longer PFS, and possibly improved OS. In general, the additional disease control attained with triplet therapies must be balanced with the potential increased toxicity in transplant-ineligible patients. Patients unsuitable for triplet therapy still have excellent options for therapy, including doublets such as lenalidomide-dexamethasone and bortezomib-based regimens such as bortezomib, dexamethasone and bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone.

Recommendation 5.4. Physicians/patients should balance the potential improvement in response and disease control with a possible increase in toxicity. Initial dosing should be individualized based on patient age, renal function, comorbidities, functional status, and frailty status. Subsequent dosing may be tailored based on initial response and tolerability (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.5. Continuous therapy should be offered over fixed-duration therapy when initiating an immunomodulatory drug or PI-based regimen (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 6.1. The goal of initial therapy for transplant-ineligible patients should be achievement of the best quality and depth of remission (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 6.2. Depth of response for all patients should be assessed by IMWG criteria regardless of transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 6.3. There is insufficient evidence to support change in type and length of therapy based on depth of response as measured by conventional IMWG approaches or MRD (Type: informal consensus; Evidence quality: low, harm outweighs benefit; Strength of recommendation: moderate).

Recommendations 6.4. Upon initiation of therapy, one should define patient-specific goals of therapy. Quality-of-life assessment (including symptom management and tolerability of treatment) should be assessed at each visit to determine if the goals of therapy are being maintained/met, and this should influence the intensity and duration of treatment. Redefining the goals prospectively, based on response, symptoms, and quality of life, is

recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 6.5. It is recommended that patients be monitored closely with consideration of dose modifications based on levels of toxicity, neutropenia, fever/infection, tolerability of adverse effects, performance status, liver and kidney function, and in keeping with the goals of treatment. (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

#### Referenzen:

40. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al: Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371: 906-917, 2014
62. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al: Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 131:301-310, 2018
66. Gay FM, Scalabrini DR, Belotti A, et al: Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd) vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone (KCd) induction: Planned interim analysis of the randomized FORTE trial in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 8003)
84. Mateos MV, Oriol A, Martínez-Lo'pez J, et al: Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: A randomised trial. *Lancet Oncol* 11:934-941, 2010
87. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 28:2259-2266, 2010
90. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359: 906-917, 2008
93. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al: VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 127:2569-2574, 2016
116. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al: Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: Results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 22:842-849, 2008
120. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al: Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood* 126:1294-1301, 2015
136. Barlogie B, Smith L, Alexanian R: Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 310:1353-1356, 1984
165. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: Meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 118:1239-1247, 2011

---

## **NICE, 2016 (last updated: 2018) [7].**

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Myeloma: diagnosis and management.

Last updated: 25 October 2018

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This guideline covers the diagnosing and managing of myeloma (including smouldering myeloma and primary plasma cell leukaemia) in people aged 16 and over. It aims to improve care for people with myeloma by promoting the most effective tests and treatments for myeloma and its complications.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### LoE/GoR

- Anwendung von GRADE

### **Recommendations**

#### Managing newly diagnosed myeloma

- First-line treatment

1.5.3 Bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid is recommended as an option for the first-line treatment of multiple myeloma if:

high-dose chemotherapy with stem cell transplantation is considered inappropriate and the person is unable to tolerate or has contraindications to thalidomide. [This recommendation is from NICE technology appraisal guidance on bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma.]

#### Hintergrund

4.3.5 The Committee discussed the relative effectiveness of bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid as presented by the Assessment Group. It noted that the evidence for the effectiveness of bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid was derived from a single study (VISTA). This study showed that bortezomib was more effective than melphalan in combination with prednisolone in terms of overall survival and progression-free survival. It noted that survival rates with bortezomib were similar to those for thalidomide but that the two regimens were not compared head-to-head because of differences in participants' characteristics, delivery of the comparator and length of follow-up. The Committee concluded that it was likely that bortezomib in combination with an alkylating agent and corticosteroid improved outcomes to a similar degree to thalidomide in combination with an alkylating agent and corticosteroid.

#### Literatur

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2008;359:906-17.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 05.10.2023

| # | Suchfrage                                                              |
|---|------------------------------------------------------------------------|
| 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}                                                             |
| 5 | #4 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present     |

### Systematic Reviews in PubMed am 05.10.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

| # | Suchfrage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Multiple Myeloma[mj]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 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 (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] 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 (((("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 synthes*[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 synthes*[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 |

| # | Suchfrage                                                                                                                                                                                     |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) |
| 6 | ((#5) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))                  |
| 7 | (#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])                                                                                                       |

### Leitlinien in PubMed am 05.10.2023 <sup>1</sup>

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

| # | Suchfrage                                                                                                                                                                                                               |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Multiple Myeloma[mj]                                                                                                                                                                                                    |
| 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*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )                     |
| 6 | ((#5) AND ("2018/10/01"[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])) |
| 7 | (#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])                                                                                                                                 |

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.10.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*

<sup>1</sup> Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ.** Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 2020;105(1):56-65.
2. **Giri S, Aryal MR, Yu H, Grimshaw A, Pathak R, Huntington SP, Dhakal B.** Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2020;11(8):1285-1292.
3. **Kiss S, Gede N, Soós A, Hegyi P, Nagy B, Imrei M, et al.** Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;168:103504.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** 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: 06.10.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom\\_2022-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf).
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** 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: 06.10.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLm\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom\\_2022-02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLm_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-02.pdf).
6. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1228-1263.
7. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. 10.2018. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016. [Zugriff: 06.10.2023]. (NICE Guideline; Band NG 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-pdf-1837394042821>.
8. **Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, et al.** Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis.

Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(11):Cd013487. URL:  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013487>.

9. **Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, Weisel K.** Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2020;61(3):668-679.
10. **Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D, British Society of Haematology.** Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *Br J Haematol* 2021;193(2):245-268.

- 
- [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.2016.01.0>

**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.: 2023-B-306-z

| <b>Verfasser</b>                         |                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Name der Institution                     | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)<br>Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel,<br>Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin<br>(www.akdae.de) |
| Namen aller beteiligten Sachverständigen |                                                                                                                                                                                            |
| Datum der Erstellung                     | 11. Oktober 2023                                                                                                                                                                           |

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

| <b>Indikation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?<br>Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?<br><i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Beim Multiplen Myelom handelt es sich um eine nicht kurativ behandelbare Erkrankung. In eine Erstlinientherapie wird (bei Erfüllung der Kriterien zur Einleitung einer systemischen Therapie) heute entweder eine Sequenz verschiedener Regime einkalkuliert oder eine maximale Reduktion der Myelom-anzeigenden Biomarker einschließlich der gemessenen „minimalen Resterkrankung“ gleich im ersten Therapieansatz angestrebt. Der Beleg dafür, dass die letztgenannte Maximaltherapie zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und/oder der Myelom-bezogenen Lebensqualität führt, liegt bislang nicht vor, da signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben in der Regel erst nach einer Nachbeobachtungszeit von ca. fünf Jahren erkennbar werden und stark beeinflusst sind von Folgetherapien nach Versagen einer Therapielinie.</p> <p>Der Zulassungsstatus der Arzneimittel und Therapieverfahren spielt eine bedeutende Rolle. Einige Protokolle, für die auf der Grundlage von Studienergebnissen zur Erstlinientherapie ein ausgeprägter Effekt auf die Myelom-anzeigenden Biomarker postuliert wird, kommen bislang für die Versorgungspraxis in Deutschland nicht infrage.</p> <p>Die folgenden Ausführungen orientieren sich an aktuellen Leitlinien (1-5), wobei auf Grund der rasch aufeinanderfolgenden Zulassungsänderungen selbst Leitlinien und Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2021 und 2022 nicht mehr ganz aktuell sind. Die aktuellsten Leitlinien werden von dem US-amerikanischen NCCN publiziert (4), orientieren sich aber nicht am europäischen Zulassungsstatus. Es ist unstrittig, dass das Muster zytogenetischer Aberrationen in den Myelomzellen einen Einfluss auf die Prognose hat. In der britischen Myelom-Leitlinie (5) werden die Hochrisiko-Aberrationen wie folgt dargestellt:</p> |

| High risk               |                |
|-------------------------|----------------|
| Cytogenetic abnormality | Prevalence (%) |
| t(4;14)                 | 15             |
| t(14;16)                | 2–3            |
| t(14;20)                | 1              |
| 17p–                    | 10             |
| 1p–                     | 10             |
| 1q+                     | 35–40          |

Es ist bislang aber keine international konsentrierte Klassifikation dieser Aberrationen und ihrer Frequenzen verfügbar. Außer der britischen Leitlinie (5) wird das zytogenetische Risikoprofil auch nicht zur Entscheidung über die Erstlinientherapie bei nicht transplantationsgeeigneten Patientinnen und Patienten verwendet.

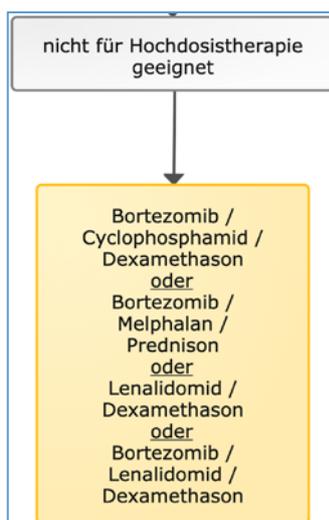
Da für die **Erhaltungstherapie** bei nicht transplantationsgeeigneten Patientinnen und Patienten in Deutschland keine Substanz zugelassen ist, wird auf die Erhaltungstherapie nicht eingegangen.

#### **Erstlinientherapie bei nicht transplantationsgeeigneten Patientinnen und Patienten:**

Bei Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT **ungeeignet** ist, wird als Induktionstherapie häufig die Kombination des Proteasomeninhibitors Bortezomib mit Dexamethason und Cyclophosphamid (VCd) oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und ggf. auch zusätzlich mit Bortezomib (Rd oder VRd) verabreicht. Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Dexamethason ist hier ebenfalls zugelassen.

Die aktuellen Leitlinien der DGHO, der AWMF, der ESMO/EHA, der NCCN und der BSH geben für die Erstlinientherapie nicht transplantationsgeeigneter Patientinnen und Patienten folgende Empfehlungen:

#### **DGHO/Onkopedia-Leitlinie 2018 (1):**

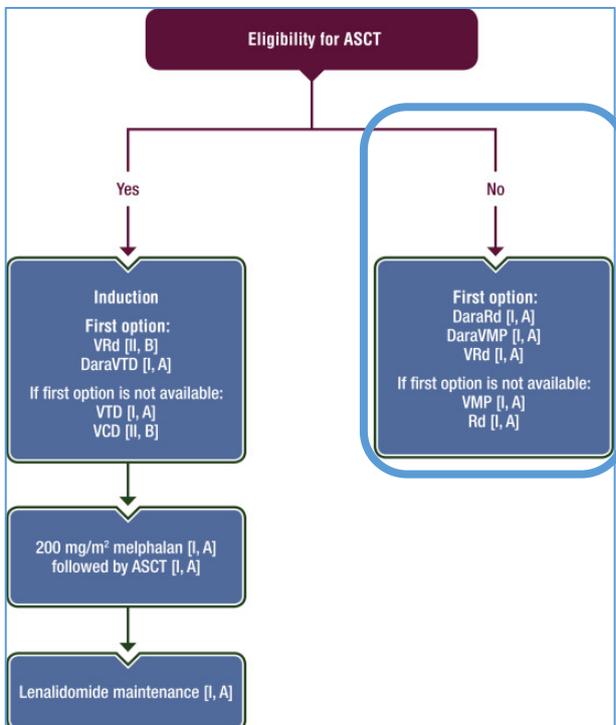


**AWMF 2022 (2):**

|                             |                                                                                                                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>13.44</b>                | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>                                                                                                                       |
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Nicht transplantationsfähige Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten <i>sollten</i> initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden. |
| GRADE                       | [364]; [366]                                                                                                                                            |
| ⊕⊕⊕⊕                        | Gesamtüberleben                                                                                                                                         |
| ⊕⊕⊕⊕                        | Progressionsfreies Überleben                                                                                                                            |
| ⊕⊕⊕⊕                        | Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie)                                                                                                         |
|                             | Lebensqualität: Not reported                                                                                                                            |
|                             | Starker Konsens                                                                                                                                         |

Angaben zur empfohlenen Therapieauswahl werden in der Leitlinie nicht gemacht.

**European Society of Medical Oncology (ESMO)/European Hematology Association (EHA) 2021 (3):**



Rahmung nicht im Originaldokument. DaraRd = Daratumumab – Lenalidomid – Dexamethason; DaraVMP = Daratumumab – Bortezomib – Melphalan – Prednison; VRd = Bortezomib – Lenalidomid – Dexamethason; VMP = Bortezomib – Melphalan – Prednison; Rd = Lenalidomid – Dexamethason.

**NCCN 1.2024 (4):**

| PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES <sup>a-d</sup>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Preferred Regimens</b>                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1)</li> </ul>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Other Recommended Regimens</b>                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab/bortezomib/melphalan/prednisone (category 1)</li> <li>• Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone<sup>k</sup></li> </ul>                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone</li> </ul>                                                                                                                                          |
| <b>Useful In Certain Circumstances</b>                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)<sup>m</sup></li> <li>• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone<sup>e</sup></li> <li>• Bortezomib/dexamethasone</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRD-lite) for frail patients</li> <li>• Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone<sup>f,k</sup></li> <li>• Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone</li> </ul> |

### British Society of Haematology 2021 (5):

- NTE patients may receive a PI or non-PI-based treatment regimen.
- Patients with high-risk cytogenetics should receive a bortezomib/corticosteroid-based regimen if possible.
- For others, a lenalidomide-based, non-PI containing regimen is also acceptable, and may be preferred for patient-based factors.
- For NTE patients, an alkylating agent (cyclophosphamide or melphalan) or IMiD (thalidomide or lenalidomide) agent may be added to a bortezomib/corticosteroid-based regimen.
- Lenalidomide is preferred to thalidomide.

NTE = nicht transplantationsgeeignet (non-transplant eligible); PI = Proteasomeninhibitor, z. B. Bortezomib; IMiD = immunmodulierende Substanz

Als **zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung nicht transplantationsgeeigneter Patientinnen und Patienten** ergeben sich in der Versorgungspraxis folgende Optionen:

- Bortezomib – Cyclophosphamid – Dexamethason (VCd)
- Bortezomib – Lenalidomid – Dexamethason (VRd)
- Daratumumab – Lenalidomid – Dexamethason (Dara-Rd)
- Daratumumab – Bortezomib – Melphalan-Prednison (Dara-VMP)
- Lenalidomid – Dexamethason (Rd; insbesondere bei Patienten mit hoher Komorbidität)

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.)*

Ja, vor allem sind eine vorbestehende Polyneuropathie, eine vorbestehende Niereninsuffizienz und der Allgemeinzustand (Karnofsky-Index oder ECOG Performance Score) zu beachten. Zum **zytogenetischen** Risikomuster wird auf die Ausführungen weiter oben verwiesen.

Zudem ist der jeweilige **Zulassungsstatus** der erwähnten Substanzen zu berücksichtigen (obwohl dieser in den aktuellen Leitlinien nicht immer zugrunde gelegt wird). Der aktuelle Stand (1. Oktober 2023) der **Zulassungen in Deutschland für die Erstlinientherapie des Myeloms** ist im Folgenden aufgeführt.

- **Bortezomib** ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem Multiplem Myelom zugelassen, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- **Lenalidomid** ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.
- **Daratumumab** ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- **Melphalan** ist zugelassen zur Behandlung des multiplen Myeloms ohne Spezifizierung der Therapielinie.

- **Thalidomid** in Kombination mit Melphalan und Prednison ist zugelassen für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom ab einem Alter von  $\geq 65$  Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht infrage kommt.
- **Carfilzomib** ist für die Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms nicht zugelassen.

*Referenzliste:*

1. Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Günsilius E, Kortüm M et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Hrsg.). Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom; Mai 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.) für die Leitliniengruppe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Langfassung 1.0; AWMF-Register-Nummer: 018/035OL; Februar 2022. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL.html>.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al: Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32: 309-322.
4. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD; Baljevic M, Campagnaro E et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma; National Comprehensive Cancer Network (NCCN); Version 1.2024, 22. September 2023. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).
5. Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *Br J Haematol* 2021; 193(2):245–68. doi: 10.1111/bjh.17410.

**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.: 2023-B-306-z

| <b>Verfasser</b> |                                                                         |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Institution      | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) |
| Sachverständige  |                                                                         |
| Datum            | 22. Oktober 2023                                                        |

| <b>Indikation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Bei der Bewertung der Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist es wichtig einzuschätzen, ob die Patientinnen und Patienten (Pat.) ggf. nach Ansprechen auf die Therapie einen transplantationsfähigen Zustand erreichen können. Unterschieden wird dabei zwischen einer Kontraindikation zur Transplantation aufgrund der Grundkrankheit des Multiplen Myeloms oder unabhängiger Komorbidität. Standard in der Erstlinientherapie bei Pat., die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:</p> <p>Daratumumab / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (DaraRd)</p> <p>Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednisolon (DaraVMP)</p> <p>Bortezomib / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (VRd)</p> <p>Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCD)</p> <p>Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (Rd)</p> <p>Standard ist auch eine ergänzende, osteoprotektive Therapie.</p> |

### Stand des Wissens

Bei Patienten, die aufgrund von Komorbidität nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, gibt es eine Vielzahl von möglichen Kombinationen. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt, dass nicht transplantationsfähige Pat. ohne schwerwiegende Komorbiditäten initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden sollten [1]. Die zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

#### **Daratumumab / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (DaraRd)**

In der MAIA-Studie führte Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,53;  $p < 0,0001$ ) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,68;  $p = 0,0013$ ) [2, 3]. Das geschätzte 5-Jahres Gesamtüberleben lag bei 66,3% vs. 53,1%.

#### **Bortezomib / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (VRd)**

Die VRd-Kombination führte in der Erstlinientherapie gegenüber Lenalidomid/Dexamethason (Rd) zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,742;  $p = 0,003$ ) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,709;  $p = 0,0114$ ). Die Rate hämatologischer und nicht-hämatologischer Nebenwirkungen war etwa gleich, die Rate schwerer Polyneuropathien höher mit VRd vs. Rd [4, 5], allerdings wurde Bortezomib intravenös gegeben. Eine Variante bei älteren Pat. ist das sog. VRd-lite mit Dosisreduktion von Bortezomib durch einmal wöchentliche Gabe. Ziel ist die Reduktion der Rate an Infektionen und an Polyneuropathien [6].

#### **Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednisolon (DaraVMP)**

Die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP führte in der ALCYONE-Studie gegenüber VMP zu einem signifikant besseren Ansprechen und längerem PFS (HR 0,42;  $p < 0,0001$ ) und Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,60;  $p = 0,0003$ ) [7, 8].

#### **Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCD)**

Diese Kombination führt gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu höheren Ansprechraten. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie.

#### **Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (Rd)**

Diese Zweifachkombination führt gegenüber Melphalan/Prednison/Thalidomid zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [9]. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie und Thrombembolien.

#### **Bortezomib / Melphalan / Prednisolon (VMP)**

Die Kombination führt gegenüber Melphalan / Prednison zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [10]. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie. Bei vielen Patienten ist aufgrund

der Hämatotoxizität eine Dosisanpassung erforderlich. VMP ist dem DaraVMP in Bezug auf das Gesamtüberleben unterlegen.

Nur wenige der neueren Schemata wurden direkt miteinander verglichen. Die Mehrzahl der Studien zur Induktionstherapie hat Patienten entweder mit einer festen Zahl von Zyklen bis zum Progress oder bis zum Auftreten intolerabler Toxizität behandelt. Bisher liegen nur die Ergebnisse der FIRST-Studie vor, die eine kontinuierliche Therapie mit einer „fixed duration“-Therapie verglichen hat (FIRST Studie). Dabei führte die kontinuierliche Behandlung mit Lenalidomid (Rd) zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien-, nicht des Gesamtüberlebens [11]. Subgruppenanalysen zeigen, dass Patienten mit  $\geq$ VGPR den größten Nutzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben hatten.

Die zusätzliche Therapie mit osteoprotektiven Arzneimitteln ist bei Knochenbeteiligung und während einer Glukokortikoid-haltigen Therapie indiziert, d.h. bei Patienten mit mindestens einer Osteolyse [12, 13]. Neben den Bisphosphonaten steht auch der Anti-RANKL-Antikörper Denosumab zur Verfügung.

Sowohl unter Zoledronsäure als auch unter Denosumab kann es zu einer Hypokalzämie kommen, weshalb bei beiden Substanzen Calcium und ggf. Vitamin D3 substituiert werden sollten.

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, diese sind in einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe enthalten.

Bei der Erstlinie der Älteren sind auch die Organfunktion, vor allem die Nierenfunktion zu berücksichtigen, im Idealfall in Form eines Komorbiditätsassessments.

#### Referenzliste:

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
2. Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 380:2104-2115, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817249](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249)
3. Facon T, Kumar SK, Plesner T et al.: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22: 1582-1596, 2021: DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6)
4. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al.: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 389:519-527, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)
5. Durie BGM, Hoering A, Sexton R et al.: Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J 10:53, 2020. DOI: [10.1038/s41408-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41408-020-0311-8)

6. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ et al.: A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma *Brit J Haematol* 182:222-230, 2018. <https://doi.org/10.1111/bjh.15261>
7. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al.: Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 378:518-528, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714678](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678)
8. Mateos MV, Cavo M, Blade J et al.: Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 395:132-141, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3)
9. Benboukber L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al.: Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371:906-917, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1402551](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402551)
10. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906-917, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0801479](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801479)
11. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al.: Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 131:301-310, 2018. DOI: [10.1182/blood-2017-07-795047](https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-795047)
12. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al.: European Myeloma N. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 100:1254-1266, 2015. DOI: [10.3324/haematol.2014.117176](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176)
13. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA: Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood* 121:3325-3328, 2013. DOI: [10.1182/blood-2012-10-435750](https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-435750)