



# 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

Vom 18. März 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	25
4.	Verfahrensablauf.....	25
5.	Beschluss .....	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	39
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>47</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	47
2.	Bewertungsentscheidung.....	47
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
2.2	Nutzenbewertung .....	47
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>48</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	49
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	54
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	55
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	55
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	57
5.1	Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH.....	57
5.2	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	81
5.3	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	88

5.4	Stellungnahme Amgen GmbH.....	94
5.5	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	100
5.6	Stellungnahme Roche Pharma AG .....	114
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	119
5.8	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, Germa-speaking Myeloma Multicenter Group .....	125
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>141</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	141
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	154

## **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 folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

Daratumumab ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Daratumumab mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Daratumumab Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfo zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 19. November 2019 hat Daratumumab eine Zulassungserweiterung für die Indikation neu diagnostiziertes Multiples Myelom (Patientinnen und Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)

erhalten, welche als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wurde. Der G-BA hat für Daratumumab in dieser Indikation eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchgeführt und am 20. August 2020 einen Beschluss gefasst.

In seiner Sitzung am 19. August 2021 hat der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie MAIA durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 19. August 2021 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerFO am 30. September 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Januar 2022 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen 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**

Daratumumab 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 18.03.2022):**

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten 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 Lenalidomid und Dexamethason:

– Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

oder

– Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

– Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

– Lenalidomid in Kombination mit 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]

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

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

Bendamustin, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan, Vincristin, Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid, Daratumumab, Interferon alfa-2b, 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 20. August 2020
  - Daratumumab – Beschluss vom 22. März 2019

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 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.

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 Kombinationstherapien hervor, die auf einem Immunmodulator und / oder Proteasom-inhibitor basieren. Diesbezüglich kommen nach Zulassungsstatus die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Dexamethason sowie die Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason in Betracht. Dabei stellt sich die Evidenz für Kombinationstherapie Lenalidomid +

Melphalan + Prednison 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 Gegensatz zu den anderen genannten zugelassenen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als eine 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. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason wurde vom G-BA mit Beschluss vom 20. August 2020 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien haben Eingang in aktuelle Leitlinien gefunden.

Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist eine Neubewertung der Kombinationstherapie aus Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. 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 neu diagnostiziertes Multiples Myelom unabhängig von der Eignung für eine Stammzelltransplantation im Off-Label-Use verordnungsfähig. Auch diese Kombination wird von Leitlinien empfohlen.

Insgesamt stellen alle in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Kombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss um die Kombinationstherapie aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergänzt.

Hiermit wird der Tatsache Rechnung getragen, dass 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 neu diagnostiziertes Multiples Myelom im Off-Label-Use verordnungsfähig ist (Beschluss vom 20. Mai 2021).

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab bleibt hiervon unberührt.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wie folgt bewertet:

Für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die vorliegende Indikation hat der G-BA mit Beschluss vom 20. August 2020 bereits eine Nutzenbewertung für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason durchgeführt. Das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren stellt eine Neubewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers dar.

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MAIA zugrunde. In der Studie wird Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason verglichen.

Insgesamt 737 Patienten wurden in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Prüfarm: N = 368, Kontrollarm: N = 369). Es erfolgte eine Stratifizierung nach Internationalem-Staging-System (ISS-Stadium) (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre).

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom mit einem Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status) von 0 bis 2, welche für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) zu Studieneinschluss nicht infrage kamen. Um entsprechend als nicht geeignet eingestuft zu werden, mussten die Patienten mindestens 65 Jahre alt sein oder, wenn sie jünger als 65 Jahre waren, entsprechende Komorbiditäten aufweisen.

Diese Operationalisierung war zum Zeitpunkt der Studienplanung geeignet, um die Nicht-Eignung für eine ASZT abzubilden. Seitdem haben sich jedoch die Kriterien zur Beurteilung der (Nicht-)Eignung für eine ASZT geändert. Gegenüber dem chronologischen Alter hat das biologische Alter an Bedeutung gewonnen. Demgemäß wird die Eignung für eine ASZT patientenindividuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten und der Organfunktionen eingeschätzt. Vor diesem Hintergrund wurden innerhalb des Zulassungsverfahrens post hoc Teilpopulationen zur Einschätzung der ASZT-(Nicht-)Eignung gebildet auf Basis des Alters, der Komorbiditäten und des ECOG-PS.

Auf die Teilpopulation 1 - „ASZT“-Nichteignung (Alter < 65 Jahre mit bedeutenden Komorbiditäten oder Alter 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre) entfallen 83 % der Gesamtpopulation. In den entscheidungsrelevanten Endpunkten ist die Größe des Effektes zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ auch zum jetzt neu vorliegenden 3. Datenschnitt jeweils sehr ähnlich. Angesichts dessen wird - wie bereits im Rahmen der Erstbewertung auf Basis des 2. Datenschnitts - für die vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtpopulation herangezogen. Dies ist analog zu dem Vorgehen der EMA, welche die Empfehlung der Zulassung ebenfalls auf Basis der Gesamtpopulation ausgesprochen hatte.

Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Studienarmen ausbalanciert. Die Behandlung erfolgte in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende.

Die Studie MAIA startete im März 2015 und ist noch laufend. Es liegen aktuell drei Datenschnitte vor. Bei dem Datenschnitt vom 24. September 2018 handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse zum primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben. Der 2. Datenschnitt vom 10. Juni 2019 wurde von der EMA angefordert und bildete die Grundlage des ersten Nutzenbewertungsverfahrens des G-BA. Bei dem dritten Datenschnitt vom 19. Februar 2021 handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse nach dem Erreichen von 273 Ereignissen des Endpunkts Gesamtüberleben. Für die vorliegende Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher wird der dritte Datenschnitt herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie MAIA als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie MAIA dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder des Todes.

Unter Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason war das PFS im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.

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.

### *Symptomatik*

Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie MAIA anhand der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebung erfolgt bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen sowohl der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung jeweils um  $\geq 10$  Punkte vor.

Diesbezüglich folgt der G-BA grundsätzlich der Einschätzung in der Nutzenbewertung des IQWiG, dass aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung insbesondere der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn primär eine Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung relevant ist.

Da im Rahmen der Responderanalysen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers auch der Tod wegen Progression als Verschlechterung definiert war, legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ohne Einbezug des Todes wegen Progression vor. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen der Zeit bis zur vom pharmazeutischen Unternehmer sogenannten „dauerhaften“ sowie „bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ vor.

Gemäß den Ausführungen des IQWiG im Addendum zur Nutzenbewertung zeigten sich auf Endpunktebene in der vorliegenden Datensituation keine abweichenden Resultate zwischen den Responderanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit oder ohne Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression. Vor diesem Hintergrund sind laut IQWiG die entsprechenden Analysen unter Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression aussagekräftig.

In die Ereigniszeitanalysen bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ flossen alle Patientinnen und Patienten, welche zum Zeitpunkt der letzten Erhebung eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert aufwiesen, als Responder ein, wohingegen in die Ereigniszeitanalysen zur „bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ Patientinnen und Patienten, welche allein zum Zeitpunkt der letzten Erhebung eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert aufwiesen, zensiert wurden.

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression abgebrochen. Vor diesem Hintergrund führt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass es nicht als sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen, da es sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung handelt. Des Weiteren ist aufgrund der Angaben im Dossier zu den medianen Behandlungsdauern sowie zu den Beobachtungsdauern davon auszugehen, dass im Interventionsarm eine etwa doppelt so lange Beobachtungsdauer wie im Vergleichsarm vorliegt. Dies hat zur Folge, dass eine anhaltende Verschlechterung im länger beobachteten Interventionsarm potentiell schwerer zu erreichen ist als im kürzer beobachteten Vergleichsarm. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend vom IQWiG die Ereigniszeitanalyse bis zur „erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen, welche als sinnvoll interpretierbar erachtet wird.

Den Einschätzungen des IQWiG folgend, zieht der G-BA die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heran. Diese wurden ebenfalls in der Erstbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte „Schmerzen“ und „Dyspnoe“. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insgesamt liegt somit ein Vorteil von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich der Symptomatik vor.

*Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie MAIA mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgt bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen sowohl der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung jeweils um  $\geq 7$ ,  $\geq 10$  und  $\geq 15$  Punkte vor.

Auch für den Gesundheitszustand legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ohne Einbezug des Todes wegen Progression (um  $\geq 15$  Punkte) vor. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen der Zeit bis zur dauerhaften sowie bestätigten dauerhaften Verschlechterung (um  $\geq 15$  Punkte) vor.

Auch für den Endpunkt Gesundheitszustand werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigte sich für keine der drei Responseschwellen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vor.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie MAIA mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebung erfolgt bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen sowohl der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung jeweils um  $\geq 10$  Punkte vor.

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ohne Einbezug des Todes wegen Progression vor. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen der Zeit bis zur dauerhaften sowie bestätigten dauerhaften Verschlechterung vor.

Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen der Symptomatik die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insgesamt liegt somit ein Vorteil von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Die Erhebung aller Endpunkte der Kategorie UE erfolgt bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, welches dieser Ereignisse früher eintritt.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

### *Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )*

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  liegt ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vor.

### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

### *Spezifische UE*

Im Detail liegen für die spezifischen UE „Schüttelfrost (PT, UE)“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)“ sowie „Neutropenie (PT, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie vor. Hinsichtlich der spezifischen UEs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“ und „Anämie (PT, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vor.

In der Gesamtschau der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein Nachteil der Daratumumab-Dreifachkombination im Vergleich zur Zweifachkombination Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich schwerer UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ).

### Gesamtbewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Im Vergleich zu einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason liegen aus der Studie MAIA Ergebnisse aus dem neuen 3. Datenschnitt zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigen sich Vorteile für die Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in den Endpunkten Schmerz und Dyspnoe. In Bezug auf den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergeben sich Vorteile für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Bezug auf die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegt ein Nachteil der Daratumumab-Dreifachkombination hinsichtlich des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) vor. In Bezug auf schwerwiegende UE und Abbrüche wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

In der Gesamtschau stehen eine deutliche Verbesserung angesichts der Verlängerung der Überlebenszeit sowie Vorteile in Symptomatik und Lebensqualität einem Nachteil in den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) gegenüber. Der Nachteil wird als moderat gewertet.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie MAIA.

Relevante Unsicherheiten bestehen insbesondere in Bezug auf die eingeschlossene Patientenpopulation. In die Studie eingeschlossen sind auch Patientinnen und Patienten, welche auf Basis aktueller Empfehlungen einer autologen Stammzelltransplantation zugeführt werden würden. Da die Größe der Effekte in den patientenrelevanten Endpunkten beim Vergleich zwischen der Gesamtpopulation und der post hoc definierten Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ auch zum jetzt neu vorliegenden 3. Datenschnitt jeweils sehr ähnlich sind, wird die Nutzenbewertung auf Basis der Ergebnisse zur Gesamtpopulation vollzogen.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Weiterhin trägt dazu für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei, dass die Messungen für einen relevanten Anteil an Patienten unvollständig sind.

Die genannten Unsicherheiten führen dazu, dass insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet wird.

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

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Daratumumab aufgrund eines Antrages aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 14 VerfO.

Das hier erneut bewertete Anwendungsgebiet lautet: Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Daratumumab weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
- oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
- oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
- oder
- Lenalidomid in Kombination mit 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]

Für die Neubewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des neuen 3. Datenschnitts der offenen RCT MAIA vor, in der Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik zeigen sich Vorteile für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason bei Schmerz und Dyspnoe. Hinsichtlich des Gesundheitszustands liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich Vorteile für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (körperliche Funktion und soziale Funktion).

Im Bereich der Nebenwirkungen liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor.

Aufgrund der fehlenden Verblindung und zum Teil unvollständigen Messungen wird die Verzerrung abgesehen von den Endpunkten Mortalität und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) als hoch eingestuft. Relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ergeben sich insbesondere daraus, dass in der Gesamtpopulation Patienten enthalten sind, welche für eine ASZT nach aktuellen Kriterien geeignet sind.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

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

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

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Abzug des Anteils aller Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom (SMM) bei Erstdiagnose hergeleitet. Dieses Vorgehen wird als nicht sachgerecht angesehen, da lediglich der Abzug des Anteils an Patientinnen und Patienten mit nicht progredientem SMM angemessen ist.

Bei der Bestimmung der Patientenzahlen bezieht sich der G-BA daher auf die im entsprechenden Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Daratumumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 20. August 2020), da hier die entsprechenden Patientenanteile sachgerecht abgezogen wurden und somit von einer besseren Schätzung ausgegangen werden kann.

### 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. Januar 2022):

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

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

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (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: 1. März 2022).

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.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

#### Behandlungsdauer:

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 Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24:	23	1	23

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	alle 14 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage			
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	29 <sup>2</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison</b>				
Daratumumab	42 – Tage – Zyklus: Woche 1 - 6: 1 x alle 7 Tage Woche 7 - 54: alle 21 Tage ab Woche 55 alle 28 Tage	8,7	2 - 6	21,3
Bortezomib	2 x innerhalb von 7 Tagen in den Wochen 1, 2, 4, 5 des ersten 42- Tage-Zyklus Anschließend je Zyklus: 1x alle 7 Tage in den Wochen 1, 2, 4, 5	8,7	4 - 8	38,7
Melphalan	Tag 1 – 4 der 42-Tage- Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 2 – 4 der 42-Tage- Zyklen	8,7	3	26,1
<b>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison</b>				

<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
Bortezomib	42-Tage-Zyklus: Zyklen 1 – 4 jeweils 8 Anwendungen; Zyklen 5 – 9 jeweils 4 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
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Induktion				
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
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				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273
Dexamethason	Tage 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52
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	1. Jahr: 8	1. Jahr: 139,2

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>4</sup>

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

<sup>4</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/> (letzter Zugriff: 24.01.2022).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23	23 x 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	21,3	21,3 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	38,7	38,7 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m <sup>2</sup> = 17,1 mg	17,1 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup> = 114 mg	114 mg	2 x 50 mg + 1 x 20 mg	26,1	52,2 x 50 mg + 26,1 x 20 mg
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
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> = 17,1 mg	17,1 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup> = 114 mg	114 mg	2 x 50 mg + 1 x 20 mg	34,8	69,6 x 50 mg + 34,8 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>					
<b>Induktion</b>					
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
<b>Folgebehandlung</b>					
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
<b>Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison</b>					
Thalidomid	200 mg	200 mg	4 x 50 mg	365	1 460 x 50 mg
Melphalan	0,25 mg/kg = 19,25 mg	19,25 mg	10 x 2 mg	34,8	348 x 2 mg
Prednison	2 mg/kg = 154,00 mg	154mg	3 x 50 mg	34,8	104,4 x 50 mg
<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<b>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason</b>					
Bortezomib	1,30 mg/m <sup>2</sup> = 2,47 mg	2,47 mg	1 x 2,5 mg	69,6	69,6 x 2,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cyclophosphamid	900 mg/m <sup>2</sup> = 1 710 mg	1 710 mg	1 x 2 000 mg <sup>5</sup>	17,4	17,4 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	139,2	139,2 x 40 mg <sup>2</sup>

#### 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.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	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	5 809,83 €	1,77 €	0,00 €	5 808,06 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	4 103,36 €	1,77 €	528,13 €	3 573,46 €
Dexamethason 40 mg <sup>6</sup>	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1 022,73 €	1,77 €	48,00 €	972,96 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	1 PII	70,34 €	1,77 €	2,80 €	65,77 €
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,83 €	1,77 €	0,00 €	5 808,06 €

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

<sup>6</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason 40 mg <sup>6</sup>	10 TAB	46,26 €	1,77 €	0,00 €	44,49 €
Dexamethason 40 mg <sup>6</sup>	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €
Dexamethason 20 mg <sup>6</sup>	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €
Dexamethason 20 mg <sup>6</sup>	20 TAB	54,05 €	1,77 €	0,00 €	52,28 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	4 103,36 €	1,77 €	528,13 €	3 573,46 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	54,18 €	1,77 €	2,38 €	50,03 €
Prednison 20 mg <sup>6</sup>	100 TAB	29,25 €	1,77 €	1,42 €	26,06 €
Prednison 50 mg <sup>6</sup>	50 TAB	68,02 €	1,77 €	4,49 €	61,76 €
Thalidomid 50 mg	28 HKP	516,34 €	1,77 €	28,89 €	485,68 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Kosten/Leistung	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)								

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Kosten/Leistung	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Dexamethason 40 mg <sup>6</sup>	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €	3,72 €	23	85,67 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg <sup>6</sup>	20 TAB (500 mg)	1,50 €	0,08 €	0,06 €	1,36 €	0,07 €	23	1,56 €
	10 TAB (1 000 mg)	1,06 €	0,05 €	0,04 €	0,97 €	0,10 €		2,23 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO (4 mg)	18,86 €	1,77 €	1,90 €	15,19 €	6,08 €	23	139,75 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>								
<b>Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)</b>								
Dexamethason 20 mg <sup>6</sup>	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	2,34 €	22	51,52 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg <sup>6</sup>	20 TAB (500 mg)	1,50 €	0,08 €	0,06 €	1,36 €	0,07 €	22	1,50 €
	10 TAB (1 000 mg)	1,06 €	0,05 €	0,04 €	0,97 €	0,10 €		2,13 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO (4 mg)	18,86 €	1,77 €	1,90 €	15,19 €	6,08 €	22	133,67 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten								

Bei einer Therapie mit Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer 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

<sup>7</sup> 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)

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 Therapie	der	Bezeichnung Leistung	der	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 32823)		1	89,50 €	89,50 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Daratumumab Lenalidomid		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 32823)		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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **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 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. September 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. September 2021 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 22. Dezember 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 8. Februar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. Februar 2022 übermittelt.

Am 16. Februar 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 16. Februar 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 22. Dezember 2021. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 9. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Februar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Februar 2022 2. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. 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 aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 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 17. Februar 2022 (BANz AT 30.03.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

1. Die Angaben zu Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Fassung des Beschlusses vom 20. August 2020 (BANz AT 08.10.2020 B4) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 3. Februar 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## **Daratumumab**

Beschluss vom: 18. März 2022

In Kraft getreten am: 18. März 2022

BAnz AT 14.04.2022 B10

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2019):**

Daratumumab 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 18. März 2022):**

Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason 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 Bortezomib, Melphalan und Prednison  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison  
oder
- Lenalidomid in Kombination mit 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]

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

### Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Schmerzen und Dyspnoe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Endpunkten körperliche Funktion und soziale Funktion
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Vor- und Nachteile im Detail in einzelnen spezifischen UE
<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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie MAIA: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason **vs.** Lenalidomid + Dexamethason <sup>8, 9</sup>

Gesamtpopulation

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

<sup>8</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-126) und dem Addendum (A22-27) sofern nicht anders indiziert.

<sup>9</sup> Datenschnitt 19.02.2021

## Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	368	n. e. 117 (31,8)	369	n. e. [55,69; n. b.] 156 (42,3)	0,68 [0,53; 0,86] 0,001

## Morbidität

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>b</sup></b>					
	368	n.e. [54,80; n.e.] 160 (43,5)	369	34,43 [29,57; 39,16] 217 (58,8)	0,54 [0,43; 0,66] < 0,0001
<b>Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>c</sup></b>					
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Fatigue	368	4,86 [4,70; 7,52] 237 (64,4)	369	4,80 [4,63; 7,49] 225 (61,0)	0,85 [0,71; 1,02] 0,086
Übelkeit und Erbrechen	368	38,70 [26,68; n. b.] 159 (43,2)	369	30,55 [21,32; 53,49] 145 (39,3)	0,92 [0,73; 1,16] 0,478
Schmerz	368	39,42 [27,20; 54,51] 164 (44,6)	369	17,97 [10,78; 27,27] 168 (45,5)	0,69 [0,56; 0,86] < 0,001 21,45 Monate
Dyspnoe	368	29,01 [21,22; 40,84]	369	15,74 [10,25; 22,08]	0,78 [0,63; 0,96]

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
		185 (50,3)		177 (48,0)	0,019 13,27 Monate
Schlaflosigkeit	368	16,92 [10,15; 29,18] 196 (53,3)	369	16,46 [10,19; 27,76] 171 (46,3)	0,94 [0,77; 1,16] 0,588
Appetitverlust	368	40,28 [27,66; n. b.] 162 (44,0)	369	26,02 [11,53; 32,26] 161 (43,6)	0,81 [0,65; 1,01] 0,056
Verstopfung	368	21,68 [10,48; 33,77] 180 (48,9)	369	16,13 [7,72; 26,74] 173 (46,9)	0,84 [0,68; 1,04] 0,117
Diarrhö	368	15,70 [10,25; 16,33] 235 (63,9)	369	10,64 [9,96; 15,97] 211 (57,2)	0,95 [0,79; 1,15] 0,627
<b>Gesundheitszustand</b>					
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung)<sup>d</sup></b>					
≥ 7 Punkte	368	17,41 [10,15; 26,97] 198 (53,8)	369	10,28 [7,52; 17,02] 191 (51,8)	0,82 [0,67; 1,01] 0,062
≥ 10 Punkte	368	22,60 [15,70; 33,54] 186 (50,5)	369	15,70 [9,27; 24,31] 178 (48,2)	0,84 [0,68; 1,03] 0,101
≥ 15 Punkte	368	53,26 [39,23; n. b.] 146 (39,7)	369	39,62 [30,09; 53,49] 127 (34,4)	0,92 [0,72; 1,17] 0,477

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>c</sup></b>					
<b>Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
globaler Gesundheits- status	368	26,78 [17,51; 39,79] 182 (49,5)	369	21,26 [11,37; 28,68] 167 (45,3)	0,87 [0,71; 1,08] 0,213
körperliche Funktion	368	45,47 [27,76; n. b.] 162 (44,0)	369	21,52 [12,75; 33,51] 165 (44,7)	0,77 [0,62; 0,96] 0,022 23,95 Monate
Rollenfunktion	368	10,22 [7,33; 18,17] 209 (56,8)	369	10,19 [6,80; 15,70] 193 (52,3)	0,92 [0,76; 1,12] 0,411
emotionale Funktion	368	46,09 [32,59; n. b.] 156 (42,4)	369	32,23 [16,53; 45,60] 144 (39,0)	0,84 [0,67; 1,06] 0,146
kognitive Funktion	368	7,98 [7,42; 15,70] 237 (64,4)	369	10,15 [7,52; 11,56] 200 (54,2)	0,95 [0,78; 1,14] 0,565
soziale Funktion	368	10,68 [7,49; 21,19] 209 (56,8)	369	7,52 [4,83; 10,41] 203 (55,0)	0,82 [0,67; 0,99] 0,045 3,16 Monate

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)</b>					
	364	0,03 [n. b.] 364 (100)	365	0,20 [0,13; 0,26] 363 (99,5)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	364	12,85 [7,56; 16,46] 281 (77,2)	365	9,82 [7,62; 12,71] 257 (70,4)	0,93 [0,79; 1,11] 0,434
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	364	0,72 [0,69; 1,08] 350 (96,2)	365	1,91 [1,64; 2,86] 324 (88,8)	1,37 [1,17; 1,60] < 0,001 1,19 Monate
<b>Abbruch wegen UE<sup>e</sup></b>					
	364	40,44 [32,46; 48,16] 176 (48,4)	365	48,10 [37,88; n. b.] 131 (35,9)	1,18 [0,94; 1,48] 0,162
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet <sup>f</sup>				
Schüttelfrost (PT, UE)	364	n. e. 49 (13,5)	365	n. e. 6 (1,6)	8,07 [3,46; 18,86] < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE) <sup>g</sup>	364	4,63 [2,79; 7,29] 267 (73,4)	365	19,38 [12,71; 31,31] 179 (49,0)	1,82 [1,50; 2,20] < 0,001 14,75 Monate
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	364	n. e. [45,60; n. b.] 149 (40,9)	365	n. e. 98 (26,8)	1,32 [1,02; 1,71] 0,036

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Neutropenie (PT, schwere UE)	364	23,75 [12,95; 39,49] 197 (54,1)	365	n. e. [40,41; n. b.] 135 (37,0)	1,60 [1,28; 1,99] < 0,001
Anämie (PT, schwere UE)	364	n. e. 61 (16,8)	365	n. e. 79 (21,6)	0,61 [0,43; 0,85] 0,004
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE)	364	n. e. 20 (5,5)	365	n. e. 35 (9,6)	0,51 [0,29; 0,88] 0,016

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> Daten aus: Dossier zu Daratumumab Modul 4A vom 30.09.2021

<sup>c</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung definiert als Zunahme (Symptomatik) bzw. Abnahme (gesundheitsbezogene Lebensqualität) des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite 0 bis 100) und unter Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression.

<sup>d</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um  $\geq 7$ ,  $\geq 10$  bzw.  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite 0 bis 100) und unter Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression.

<sup>e</sup> operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente

<sup>f</sup> Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung ist nicht geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch zusätzlich über die spezifischen UEs erfasst.

<sup>g</sup> darin enthalten sind unter anderem die PTs Husten, Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhoe, Giemen, Rachenreizung und Bronchospasmus

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D = EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

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

ca. 3 470 – 3 670 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. Januar 2022):

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

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (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.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab	133 585,38 €
+ Lenalidomid	46 454,98 €
+ Dexamethason	186,23 €
Gesamt:	180 226,59 €
zusätzlich notwendige GKV - Kosten	333,38 € - 334,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	
Daratumumab	123 711,68 €
Bortezomib	37 653,55 €
Melphalan	313,39 €
Prednison	71,28 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Gesamt:	161 749,90 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	293,09 € - 293,72 €
<b>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison</b>	
Bortezomib	49 426,37 €
Melphalan	313,39 €
Prednison	95,04 €
Gesamt:	49 834,79 €
<b>Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>	
<i>Induktion</i>	
Bortezomib	31 134,72 €
Lenalidomid	19 058,45 €
Dexamethason	153,68 €
<i>Folgebehandlung</i>	
Lenalidomid	25 014,22 €
Dexamethason	104,29 €
Gesamt:	75 465,36 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	106,40 €
<b>Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison</b>	
Thalidomid	25 324,74 €
Melphalan	348,21 €
Prednison	128,95 €
Gesamt:	25 801,91 €
<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>	
Lenalidomid	46 454,98 €
Dexamethason	195,13 €
Gesamt:	46 650,11 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	106,40 €
<b>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason</b>	
Bortezomib	67 718,02 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Cyclophosphamid	1 144,40 €
Dexamethason	518,46 €
Gesamt:	69 380,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Daratumumab: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	23	1 633,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Daratumumab (in Kombination mit, Bortezomib, Melphalan und Prednison)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 – 8	38,7	3 134,70 €
	Daratumumab: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 - 6	21,3	1 512,30 €
Bortezomib (in Kombination mit	Bortezomib:	81 €	4 - 8	50,8	4 114,80 €

Melphalan und Prednison)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung				
Bortezomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592,00 €
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	69,6	5 637,60 €
	Cyclophosphamid: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 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 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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 aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse:  
Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation  
nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)**

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 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 17. Februar 2022 (BAnz AT 30.03.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Fassung des Beschlusses vom 20. August 2020 (BAnz AT 08.10.2020 B4) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 3. Februar 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Daratumumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2019):

Daratumumab 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 18. März 2022):

Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason 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 Bortezomib, Melphalan und Prednison

oder

– Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

– Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

– Lenalidomid in Kombination mit 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]

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason:



Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Schmerzen und Dyspnoe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Endpunkten körperliche Funktion und soziale Funktion
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Vor- und Nachteile im Detail in einzelnen spezifischen UE

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie MAIA: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason<sup>1, 2</sup>

Gesamtpopulation

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Gesamtüberleben	368	n. e. 117 (31,8)	369	n. e. [55,69; n. b.] 156 (42,3)	0,68 [0,53; 0,86] 0,001

Morbidität

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>b</sup>	368	n. e. [54,80; n. e.] 160 (43,5)	369	34,43 [29,57; 39,16] 217 (58,8)	0,54 [0,43; 0,66] < 0,0001

Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>c</sup>

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Intervention vs. Kontrolle
Fatigue	368	4,86 [4,70; 7,52] 237 (64,4)	369	4,80 [4,63; 7,49] 225 (61,0)	0,85 [0,71; 1,02] 0,086

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-126) und dem Addendum (A22-27), sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> Datenschnitt 19. Februar 2021



Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Übelkeit und Erbrechen	368	38,70 [26,68; n. b.] 159 (43,2)	369	30,55 [21,32; 53,49] 145 (39,3)	0,92 [0,73; 1,16] 0,478
Schmerz	368	39,42 [27,20; 54,51] 164 (44,6)	369	17,97 [10,78; 27,27] 168 (45,5)	0,69 [0,56; 0,86] < 0,001 21,45 Monate
Dyspnoe	368	29,01 [21,22; 40,84] 185 (50,3)	369	15,74 [10,25; 22,08] 177 (48,0)	0,78 [0,63; 0,96] 0,019 13,27 Monate
Schlaflosigkeit	368	16,92 [10,15; 29,18] 196 (53,3)	369	16,46 [10,19; 27,76] 171 (46,3)	0,94 [0,77; 1,16] 0,588
Appetitverlust	368	40,28 [27,66; n. b.] 162 (44,0)	369	26,02 [11,53; 32,26] 161 (43,6)	0,81 [0,65; 1,01] 0,056
Verstopfung	368	21,68 [10,48; 33,77] 180 (48,9)	369	16,13 [7,72; 26,74] 173 (46,9)	0,84 [0,68; 1,04] 0,117
Diarrhö	368	15,70 [10,25; 16,33] 235 (63,9)	369	10,64 [9,96; 15,97] 211 (57,2)	0,95 [0,79; 1,15] 0,627
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung) <sup>d</sup>					
≥ 7 Punkte	368	17,41 [10,15; 26,97] 198 (53,8)	369	10,28 [7,52; 17,02] 191 (51,8)	0,82 [0,67; 1,01] 0,062
≥ 10 Punkte	368	22,60 [15,70; 33,54] 186 (50,5)	369	15,70 [9,27; 24,31] 178 (48,2)	0,84 [0,68; 1,03] 0,101
≥ 15 Punkte	368	53,26 [39,23; n. b.] 146 (39,7)	369	39,62 [30,09; 53,49] 127 (34,4)	0,92 [0,72; 1,17] 0,477
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung <sup>c</sup>					
Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
globaler Gesundheitsstatus	368	26,78 [17,51; 39,79] 182 (49,5)	369	21,26 [11,37; 28,68] 167 (45,3)	0,87 [0,71; 1,08] 0,213



Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>	
körperliche Funktion	368	45,47 [27,76; n. b.] 162 (44,0)	369	21,52 [12,75; 33,51] 165 (44,7)	0,77 [0,62; 0,96] 0,022 23,95 Monate	
Rollenfunktion	368	10,22 [7,33; 18,17] 209 (56,8)	369	10,19 [6,80; 15,70] 193 (52,3)	0,92 [0,76; 1,12] 0,411	
emotionale Funktion	368	46,09 [32,59; n. b.] 156 (42,4)	369	32,23 [16,53; 45,60] 144 (39,0)	0,84 [0,67; 1,06] 0,146	
kognitive Funktion	368	7,98 [7,42; 15,70] 237 (64,4)	369	10,15 [7,52; 11,56] 200 (54,2)	0,95 [0,78; 1,14] 0,565	
soziale Funktion	368	10,68 [7,49; 21,19] 209 (56,8)	369	7,52 [4,83; 10,41] 203 (55,0)	0,82 [0,67; 0,99] 0,045 3,16 Monate	
Nebenwirkungen						
Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>	
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)						
	364	0,03 [n. b.] 364 (100)	365	0,20 [0,13; 0,26] 363 (99,5)	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
	364	12,85 [7,56; 16,46] 281 (77,2)	365	9,82 [7,62; 12,71] 257 (70,4)	0,93 [0,79; 1,11] 0,434	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)						
	364	0,72 [0,69; 1,08] 350 (96,2)	365	1,91 [1,64; 2,86] 324 (88,8)	1,37 [1,17; 1,60] < 0,001 1,19 Monate	
Abbruch wegen UE <sup>b</sup>						
	364	40,44 [32,46; 48,16] 176 (48,4)	365	48,10 [37,88; n. b.] 131 (35,9)	1,18 [0,94; 1,48] 0,162	
Spezifische unerwünschte Ereignisse						
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion		Auswertung nicht geeignet <sup>f</sup>				
Schüttelfrost (PT, UE)		364	n. e. 49 (13,5)	365	n. e. 6 (1,6)	8,07 [3,46; 18,86] < 0,001



Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE) <sup>g</sup>	364	4,63 [2,79; 7,29] 267 (73,4)	365	19,38 [12,71; 31,31] 179 (49,0)	1,82 [1,50; 2,20] < 0,001 14,75 Monate
Infektionen und parasitäre Erkran- kungen (SOC, SUE)	364	n. e. [45,60; n. b.] 149 (40,9)	365	n. e. 98 (26,8)	1,32 [1,02; 1,71] 0,036
Neutropenie (PT, schwere UE)	364	23,75 [12,95; 39,49] 197 (54,1)	365	n. e. [40,41; n. b.] 135 (37,0)	1,60 [1,28; 1,99] < 0,001
Anämie (PT, schwere UE)	364	n. e. 61 (16,8)	365	n. e. 79 (21,6)	0,61 [0,43; 0,85] 0,004
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE)	364	n. e. 20 (5,5)	365	n. e. 35 (9,6)	0,51 [0,29; 0,88] 0,016

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> Daten aus: Dossier zu Daratumumab Modul 4A vom 30. September 2021

<sup>c</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung definiert als Zunahme (Symptomatik) bzw. Abnahme (gesundheitsbezogene Lebensqualität) des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite 0 bis 100) und unter Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression.

<sup>d</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um  $\geq 7$ ,  $\geq 10$  bzw.  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite 0 bis 100) und unter Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression.

<sup>e</sup> operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente

<sup>f</sup> Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung ist nicht geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch zusätzlich über die spezifischen UEs erfasst.

<sup>g</sup> darin enthalten sind unter anderem die PTs Husten, Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhoe, Giemen, Rachenreizung und Bronchospasmus

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D = EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

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

ca. 3 470 bis 3 670 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. Januar 2022):

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

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

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (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.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Daratumumab	133 585,38 €
+ Lenalidomid	46 454,98 €
+ Dexamethason	186,23 €
Gesamt:	180 226,59 €
zusätzlich notwendige GKV - Kosten	333,38 € – 334,05 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison</b>	
Daratumumab	123 711,68 €
Bortezomib	37 653,55 €
Melphalan	313,39 €
Prednison	71,28 €
Gesamt:	161 749,90 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	293,09 € – 293,72 €
<b>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison</b>	
Bortezomib	49 426,37 €
Melphalan	313,39 €
Prednison	95,04 €
Gesamt:	49 834,79 €
<b>Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>	
<i>Induktion</i>	
Bortezomib	31 134,72 €
Lenalidomid	19 058,45 €
Dexamethason	153,68 €
<i>Folgebehandlung</i>	
Lenalidomid	25 014,22 €
Dexamethason	104,29 €
Gesamt:	75 465,36 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	106,40 €
<b>Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison</b>	
Thalidomid	25 324,74 €
Melphalan	348,21 €
Prednison	128,95 €
Gesamt:	25 801,91 €
<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>	
Lenalidomid	46 454,98 €
Dexamethason	195,13 €
Gesamt:	46 650,11 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	106,40 €
<b>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason</b>	
Bortezomib	67 718,02 €
Cyclophosphamid	1 144,40 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Dexamethason	518,46 €
Gesamt:	69 380,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Daratumumab: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	23	1 633,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Daratumumab (in Kombination mit, Bortezomib, Melphalan und Prednison)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 – 8	38,7	3 134,70 €
	Daratumumab: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 – 6	21,3	1 512,30 €
Bortezomib (in Kombination mit Melphalan und Prednison)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 – 8	50,8	4 114,80 €
Bortezomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592,00 €
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	69,6	5 637,60 €
	Cyclophosphamid: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 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 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. September 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Daratumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 24. Februar 2022 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

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

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

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

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): (Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)))

#### Steckbrief

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

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.01.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.01.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)  
Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO

### Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-10-01-D-736)

### Modul 1

(pdf 380,99 kB)

### Modul 2

(pdf 521,94 kB)

### Modul 3

(pdf 1,50 MB)

### Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/744/>

03.01.2022 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,30 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daratumumab (Darzalex®)

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason:

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison  
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Stand der Information: Juni 2019

*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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.01.2022 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 3,46 MB)

## Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.01.2022
  - Mündliche Anhörung: 07.02.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2022 **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:

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

**Word**

(doc 57,50 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 **24.01.2022** 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 - 2021-10-01-D-736*). 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 wird am 07.02.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Daratumumab – Antrag auf erneute Nutzenbewertung

**Beschlussdatum:** 19.08.2021

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/744/>

03.01.2022 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): (Multiples Myel  
Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

#### **Beschlusstext**

(pdf 110,26 kB)

#### **Tragende Gründe zum Beschluss**

(pdf 119,88 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

### **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 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Februar 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige 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	24.01.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.01.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.01.2022
Amgen GmbH	21.01.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	24.01.2022
Roche Pharma AG	24.01.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.01.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Germa-speaking Myeloma Multicenter Group	24.01.2022

### 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</b>						
Herr Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Jakobs	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Heck	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Fuchs	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Frau Land	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Uhl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Frau Dr. Pfitzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Urban	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Amgen GmbH</b>						
Frau Dr. Ertel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Stein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</b>						
Herr Prof. Ludwig	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Spehn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Frau Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr König	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, Germa-speaking Myeloma Multicenter Group						
Herr Prof. Dr. Dr. Scheid	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Einsele	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Frau Prof. Dr. Weisel	ja	ja	ja	ja	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	24.01.2022
Stellungnahme zu	Daratumumab, Darzalex®, Vorgang 2021-10-01-D-736
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (im Folgenden Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 3. Januar 2022 zum Wirkstoff Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (Vorgang 2021-10-01-D-736) (1).</p> <p>Janssen wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Basis der Aussagesicherheit und des Verzerrungspotentials der Studienergebnisse</b></li></ul> <p>Janssen erläutert, warum die Aussagesicherheit hinsichtlich des Zusatznutzens in der Gesamtschau als Hinweis eingestuft werden kann.</p> <p>Begründet ist dies durch eine erhebliche Verbesserung der Ergebnissicherheit der Studie MAIA, die durch den jetzt nachgewiesenen Überlebensvorteil herbeigeführt wird. Dies stellt den maßgeblichen Unterschied zum ersten Verfahren dar, in dem sich der Zusatznutzen primär aus den PRO-Endpunkten abgeleitet hatte und hat Auswirkungen sowohl auf das Ausmaß, als auch auf die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach übereinstimmender Einschätzung von IQWiG und Janssen besitzt der Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotential, wodurch die Unsicherheit aufgrund des offenen Studiendesigns im Gegensatz zum ersten Verfahren nur noch eine untergeordnete Rolle spielt. Auch das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als gering eingestuft.</p> <p>Aus Sicht von Janssen adressieren diese Punkte die Unsicherheit hinreichend, sodass ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtstudienpopulation der Studie MAIA abgeleitet werden kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Operationalisierung der Verschlechterung der PRO-Instrumente</b>                      Janssen stellt klar, dass es sich bei den im Nutzenbewertungsdossier dargestellten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten um Analysen der Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung handelt. Janssen erläutert weiterhin, dass die Analysen im Dossier gemäß statistischem Analyseplan durchgeführt wurden und präsentiert ergänzend die Ergebnisse der Analysen des Endpunkts <i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> ohne den Einbezug des Todes aufgrund von Progression als Verschlechterung.                 </li> </ul>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4-5, Z. 35ff.	<p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Basis der Aussagesicherheit und des Verzerrungspotentials der Studienergebnisse</p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie MAIA als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die Ergebnisse mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs (operationalisiert als Common Terminology Criteria for Adverse Event [CTCAE]-Grad <math>\geq 3</math>) für alle Endpunkte jeweils als hoch verzerrt eingestuft. Zudem liegt aufgrund der Unsicherheit des unklaren Anteils der Patientinnen und Patienten der Studie MAIA, für die eine ASZT geeignet ist, eine reduzierte Aussagesicherheit vor. Es können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie MAIA.</p> <p>Relevante Unsicherheiten bestehen insbesondere in Bezug auf die eingeschlossene Patientenpopulation. In die Studie eingeschlossen sind auch Patientinnen und Patienten, welche auf Basis aktueller Empfehlungen einer autologen Stammzelltransplantation zugeführt werden würden. Da die Größe der Effekte in den patientenrelevanten Endpunkten beim Vergleich zwischen der Gesamtpopulation und der post hoc definierten Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ auch zum jetzt neu vorliegenden 3. Datenschnitt jeweils sehr ähnlich sind, wird die Nutzenbewertung auf Basis der Ergebnisse zur Gesamtpopulation vollzogen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Janssen regt an, die maßgebliche Verbesserung der Ergebnissicherheit im dritten präspezifizierten Datenschnitt der Studie MAIA bei Ableitung der Zusatznutzenwahrscheinlichkeit adäquat zu berücksichtigen.</p> <p>Auf Grundlage der ersten beiden Datenschnitte beschloss der G-BA im Verfahren 2020-02-15-D-521 (2) einen Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen und begründete dies unter anderem mit der Unsicherheit, die sich durch ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene ergebe. Zum damaligen Zeitpunkt leitete sich der Zusatznutzen vornehmlich aus den PRO-Endpunkten ab, deren Erhebung durch eine fehlende Verblindung charakterisiert ist.</p> <p>Ausschlaggebend für den vom IQWiG empfohlenen beträchtlichen Zusatznutzen im vorliegenden Verfahren ist eine bisher nicht erreichte Verbesserung im für den Patienten maximal relevanten Endpunkt Gesamtüberleben unter einer Therapie mit Daratumumab. Somit liegt nach übereinstimmender Einschätzung von IQWiG und Janssen</p>	<p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Weiterhin trägt dazu für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei, dass die Messungen für einen relevanten Anteil an Patienten unvollständig sind.</p> <p>Die genannten Unsicherheiten führen dazu, dass insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet wird.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erstmalig ein Vorteil in einem objektiv erhobenen Endpunkt mit niedrigem Verzerrungspotential vor, wodurch das offene Studiendesign nur noch eine untergeordnete Rolle spielt. Auch das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als gering eingestuft. Zudem konnten über alle drei präspezifizierten Datenschnitte hinweg konsistente Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit demonstriert werden.</p> <p>Insgesamt stellt dies im Vergleich zu Verfahren 2020-02-15-D-521 eine erhebliche Verbesserung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie MAIA dar. Aus Sicht von Janssen sollte sich der deutliche Überlebensvorteil unter einer Therapie mit Daratumumab daher nicht nur in einem höheren Ausmaß, sondern aufgrund der objektiven Erhebung des Endpunkts auch in einer höheren Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens niederschlagen. In Anbetracht dessen bekräftigt Janssen seine Position, dass ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet sachgerecht ist.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.</p>	
<p>S. 26, Z. 19ff</p>	<p><b>1.1.1 Operationalisierung der Verschlechterung der PRO-Instrumente</b></p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>Da der pU keine genaueren Angaben zur Operationalisierung der Verschlechterung macht, wird davon ausgegangen, dass es sich um die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung handelt. Gemäß statistischem Analyseplan war die Zeit bis zur Verschlechterung über ein mittels verteilungsbasierter Methoden ermitteltes Responsekriterium präspezifiziert. Hierbei war auch der Tod wegen Progression als Verschlechterung definiert. In der in Modul 4 A vorliegenden</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Operationalisierung der Verschlechterung</u></p> <p>Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie MAIA anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebung erfolgt bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen sowohl der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung jeweils um <math>\geq 10</math> Punkte vor.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Operationalisierung zur Verschlechterung gibt es jedoch keine Hinweise darauf, dass Tod als Ereignis in die Auswertungen eingeht.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die im Dossier präsentierten Responderanalysen zur Verbesserung und zur Verschlechterung um einen Schwellenwert stellen die Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung dar.</p> <p>Dabei wird ausgehend vom Baseline-Wert zu jedem Erhebungszeitpunkt zunächst die Veränderung berechnet, die dann mit dem jeweiligen Schwellenwert verglichen wird. Wie im Statistischen Analyseplan präspezifiziert, wird bei den im Nutzendossier berichteten Analysen Tod infolge einer Krankheitsprogression als Verschlechterung gewertet.</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme werden Ergebnisse von Analysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EQ-5D VAS und den EORTC QLQ-C30 präsentiert, bei denen einzelne Items oder Domänen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression versterben, werden nicht als</p>	<p>Diesbezüglich folgt der G-BA grundsätzlich der Einschätzung in der Nutzenbewertung des IQWiG, dass aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung insbesondere der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn primär eine Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung relevant ist.</p> <p>Da im Rahmen der Responderanalysen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers auch der Tod wegen Progression als Verschlechterung definiert war, legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ohne Einbezug des Todes wegen Progression vor. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen der Zeit bis zur vom pharmazeutischen Unternehmer sogenannten „dauerhaften“ sowie „bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ vor.</p> <p>Gemäß den Ausführungen des IQWiG im Addendum zur Nutzenbewertung zeigten sich auf Endpunktebene in der vorliegenden Datensituation keine abweichenden Resultate zwischen den Responderanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit oder ohne Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression. Vor diesem Hintergrund sind laut IQWiG die entsprechenden Analysen unter Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression aussagekräftig.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienteilnehmer mit einem Ereignis für die Verschlechterung berücksichtigt.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Responderanalyse sind in Anhang A, Tabelle 1 dargestellt, die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang B abgebildet.</p> <p>Es ergibt sich ein konsistentes Bild zu der im Dossier präsentierten Auswertung. Alle im Nutzendossier dargestellten signifikanten Endpunkte sind auch in der Analyse, die Tod infolge einer Krankheitsprogression nicht als Verschlechterung wertet, signifikant. Für das schwer/schwerwiegende Symptom <i>Schmerz</i> aus dem EORTC QLQ C30 liegt in der <i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> nach wie vor ein Ergebnis vor, dass die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens erlaubt (HR=0,667; 95 %-KI:[0,536; 0,829]; p=0,0003).</p>	<p>In die Ereigniszeitanalysen bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ flossen alle Patientinnen und Patienten, welche zum Zeitpunkt der letzten Erhebung eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert aufwiesen, als Responder ein, wohingegen in die Ereigniszeitanalysen zur „bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ Patientinnen und Patienten, welche allein zum Zeitpunkt der letzten Erhebung eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert aufwiesen, zensiert wurden.</p> <p>Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression abgebrochen. Vor diesem Hintergrund führt das IQWiG zu einem Aus, dass es nicht als sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen, da es sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung handelt. Des Weiteren ist aufgrund der Angaben im Dossier zu den medianen Behandlungsdauern sowie zu den Beobachtungsdauern davon auszugehen, dass im Interventionsarm eine etwa doppelt so lange Beobachtungsdauer wie im Vergleichsarm vorliegt. Dies hat zur Folge, dass eine anhaltende Verschlechterung im länger beobachteten Interventionsarm potentiell schwerer zu erreichen ist als im kürzer beobachteten Vergleichsarm. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend vom IQWiG die Ereigniszeitanalyse bis zur „erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen, welche als sinnvoll interpretierbar erachtet wird.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Den Einschätzungen des IQWiG folgend, zieht der G-BA die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heran. Diese wurden ebenfalls in der Erstbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 1266. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Auftrag: A21-12622. 12.2021. 2021 [18.01.2022]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-736.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-736.pdf).*
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). Stand: 20. August 2020. 2020 [13.08.2021]. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_D-521\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf).*

## Anhang A

**Tabelle 1: Ergebnisse für Morbidität – Responderanalysen für EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, sowie Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Responderanalysen für EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie MAIA**

DRd		Rd		DRd vs. Rd			
Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a, e</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a, e</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
3. Datenschnitt (19.02.2021)							
<b>EQ-5D VAS Verschlechterung &gt;= Schwellenwert 15</b>							
148/368 (40,2%)	53,26 [39,42; NA]	130/369 (35,2%)	43,99 [33,48; 53,49]	1,24 [0,92; 1,67] p=0,1647	1,14 [0,95; 1,37] p=0,1661	4,90% [-2,00%; 11,80%] p=0,1647	0,91 [0,72; 1,15] p=0,4347
<b>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
164/368 (44,6%)	39,46 [27,66; NA]	160/369 (43,4%)	27,20 [15,74; 39,20]	1,05 [0,78; 1,40] p=0,7624	1,02 [0,87; 1,21] p=0,7611	1,10% [-6,00%; 8,20%] p=0,7611	0,82 [0,66; 1,02] p=0,0796
<b>EORTC QLQ-C30 Obstipation Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
179/368 (48,6%)	21,88 [10,58; 34,30]	179/369 (48,5%)	16,20 [7,59; 24,41]	1,01 [0,76; 1,36] p=0,9374	1,01 [0,87; 1,17] p=0,9369	0,30% [-6,80%; 7,40%] p=0,9369	0,81 [0,66; 1,00] p=0,0554
<b>EORTC QLQ Diarrhoe Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
240/368 (65,2%)	15,70 [10,35; 16,33]	212/369 (57,5%)	10,64 [10,15; 16,13]	1,40 [1,04; 1,90] p=0,0280	1,14 [1,01; 1,27] p=0,0286	7,80% [0,90%; 14,70%] p=0,0275	0,97 [0,81; 1,17] p=0,7792
<b>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
181/368 (49,2%)	32,39 [21,29; 43,96]	179/369 (48,5%)	15,90 [10,32; 22,64]	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8567	1,01 [0,88; 1,17] p=0,8560	0,70% [-6,50%; 7,80%] p=0,8561	0,76 [0,62; 0,94] p=0,0107
<b>EORTC QLQ-C30 Fatigue Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
237/368 (64,4%)	4,86 [4,70; 7,56]	227/369 (61,5%)	4,73 [4,63; 7,46]	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4166	1,05 [0,94; 1,17] p=0,4152	2,80% [-4,00%; 9,70%] p=0,4146	0,84 [0,70; 1,01] p=0,0658
<b>EORTC QLQ Finanzielle Schwierigkeiten Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
90/368 (24,5%)	NA [NA; NA]	100/369 (27,1%)	NA [50,30; NA]	0,87 [0,62; 1,21] p=0,4107	0,90 [0,71; 1,15] p=0,4082	-2,60% [-8,80%; 3,60%] p=0,4076	0,69 [0,52; 0,92] p=0,0119

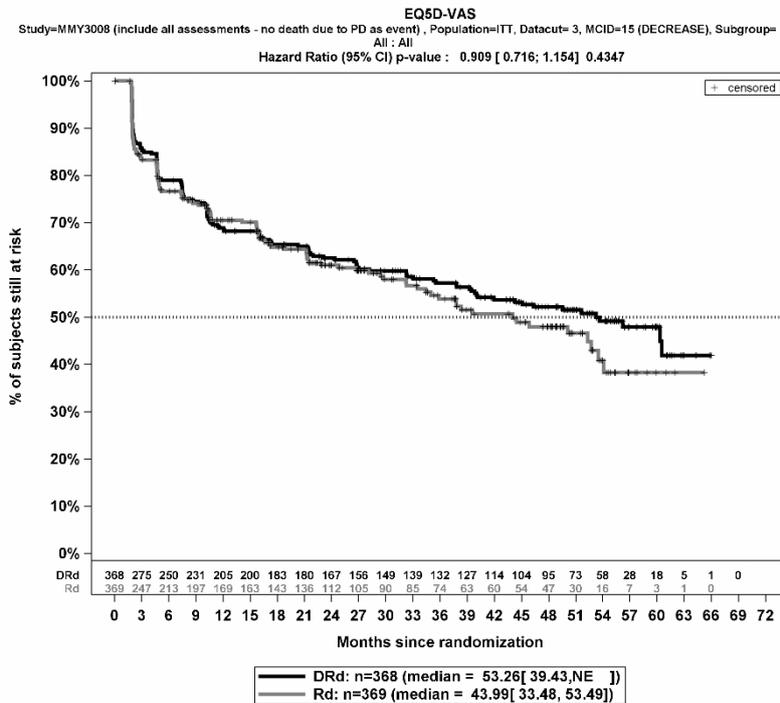
DRd		Rd		DRd vs. Rd			
Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a, e</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a, e</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
159/368 (43,2%)	38,70 [26,81; NA]	154/369 (41,7%)	28,68 [21,29; 37,98]	1,06 [0,79; 1,42] p=0,7002	1,03 [0,88; 1,22] p=0,7000	1,40% [-5,70%; 8,50%] p=0,6997	0,86 [0,69; 1,07] p=0,1797
<b>EORTC QLQ Schmerz Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
162/368 (44,0%)	43,14 [31,57; 55,72]	172/369 (46,6%)	21,22 [11,37; 27,66]	0,90 [0,67; 1,21] p=0,4800	0,94 [0,81; 1,11] p=0,4802	-2,60% [-9,70%; 4,60%] p=0,4796	0,67 [0,54; 0,83] p=0,0003
<b>EORTC QLQ-C30 Insomnie Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
194/368 (52,7%)	21,32 [10,22; 29,44]	173/369 (46,9%)	19,32 [10,38; 28,19]	1,27 [0,95; 1,70] p=0,1136	1,12 [0,97; 1,30] p=0,1125	5,80% [-1,30%; 13,00%] p=0,1114	0,92 [0,75; 1,14] p=0,4528
<b>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
181/368 (49,2%)	27,01 [21,06; 43,27]	169/369 (45,8%)	21,62 [15,70; 28,68]	1,15 [0,86; 1,54] p=0,3478	1,07 [0,93; 1,25] p=0,3472	3,40% [-3,70%; 10,50%] p=0,3466	0,85 [0,69; 1,06] p=0,1464
<b>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
156/368 (42,4%)	46,09 [32,76; NA]	142/369 (38,5%)	33,87 [21,88; 54,08]	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2736	1,10 [0,93; 1,31] p=0,2746	3,90% [-3,10%; 10,90%] p=0,2736	0,86 [0,69; 1,09] p=0,2115
<b>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
163/368 (44,3%)	45,83 [27,76; NA]	170/369 (46,1%)	21,52 [15,93; 29,83]	0,93 [0,69; 1,24] p=0,6151	0,96 [0,82; 1,13] p=0,6157	-1,80% [-9,00%; 5,30%] p=0,6156	0,75 [0,60; 0,94] p=0,0105
<b>EORTC QLQ Rollenfunktion &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
207/368 (56,3%)	10,32 [7,39; 21,26]	196/369 (53,1%)	10,15 [6,80; 15,70]	1,14 [0,85; 1,52] p=0,3955	1,06 [0,93; 1,21] p=0,3955	3,10% [-4,00%; 10,20%] p=0,3950	0,90 [0,74; 1,09] p=0,2834
<b>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
209/368 (56,8%)	12,48 [7,49; 21,29]	207/369 (56,1%)	7,49 [4,83; 10,64]	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8469	1,01 [0,89; 1,15] p=0,8467	0,70% [-6,40%; 7,80%] p=0,8468	0,80 [0,66; 0,97] p=0,0258
<b>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion Verschlechterung &gt;= MCID 10 Punkte</b>							
237/368 (64,4%)	8,90 [7,46; 12,78]	201/369 (54,5%)	10,15 [7,52; 15,21]	1,53 [1,13; 2,07] p=0,0053	1,18 [1,05; 1,33] p=0,0056	9,90% [3,00%; 16,90%] p=0,0051	0,94 [0,78; 1,14] p=0,5456

DRd		Rd		DRd vs. Rd			
Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a, e</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a, e</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (&lt;75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (&lt;75 Jahre vs. ≥75 Jahre).</p> <p>e: In der Analyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung wird der Tod infolge einer Krankheitsprogression nicht als Ereignis für die Verschlechterung berücksichtigt. Erhebungen nach Beginn einer Folgetherapie gehen als Ereignis in die Analyse mit ein.</p> <p>Abkürzungen: DRd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p>							

## Anhang B

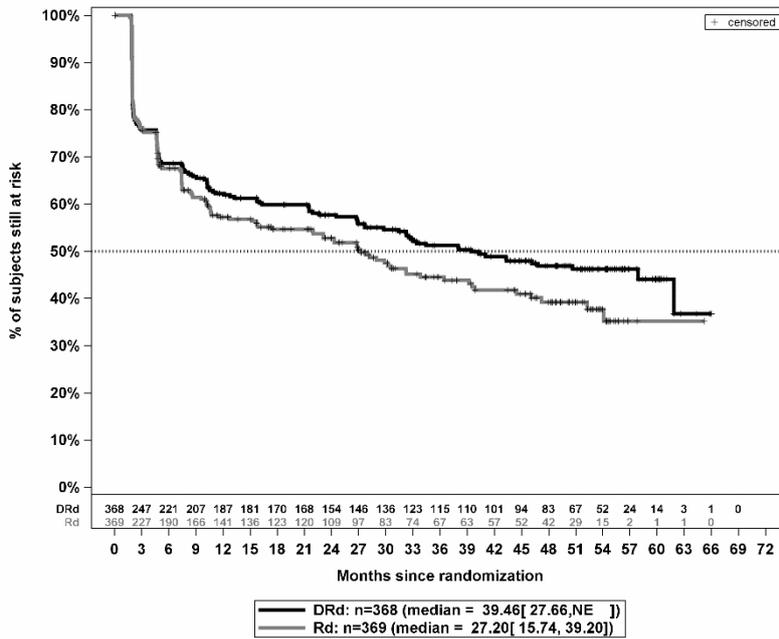
Kaplan Meier-Kurven zu den Analysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus Anhang A, Tabelle 1

### EQ-5D VAS Schwellenwert $\geq 15$ Punkte

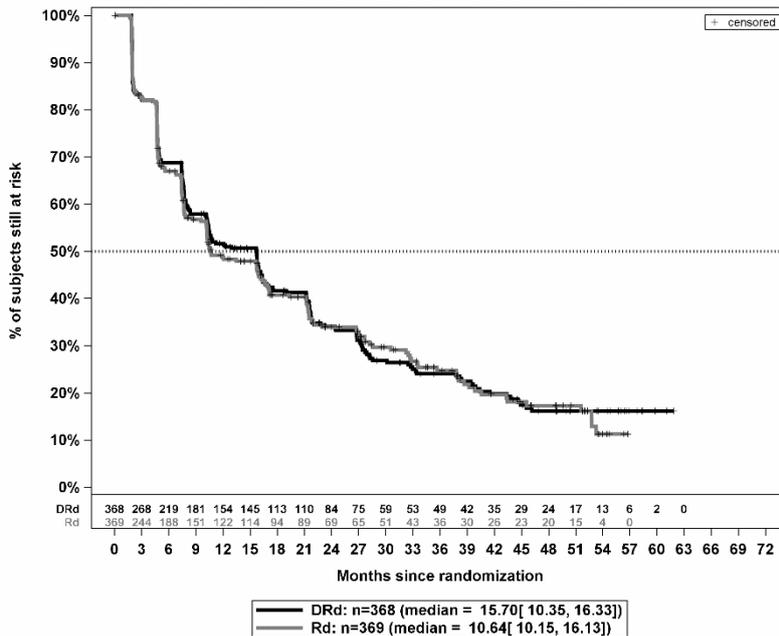


## EORTC QLQ C20 Symptomenalen MCID $\geq 10$ Punkte

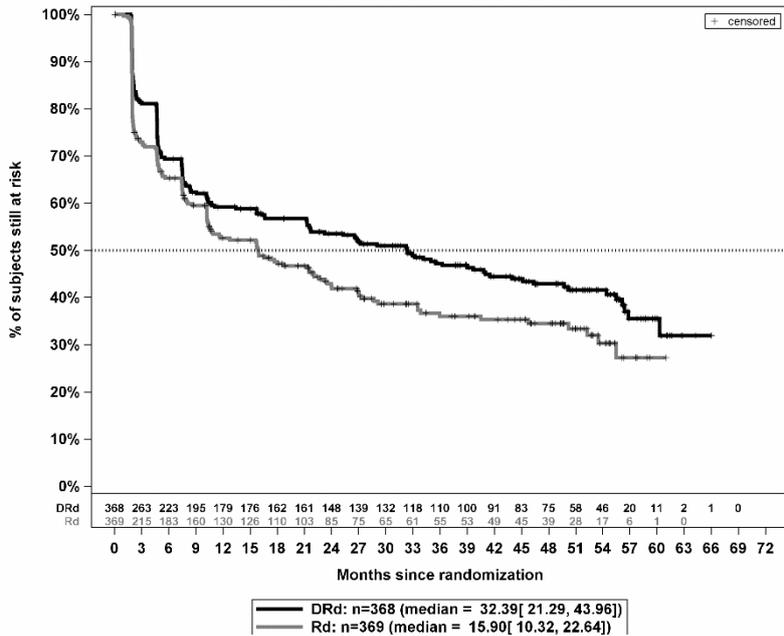
AP: Appetite Loss  
 Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (INCREASE), Subgroup= All  
 : All  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.821 [ 0.659; 1.024] 0.0796



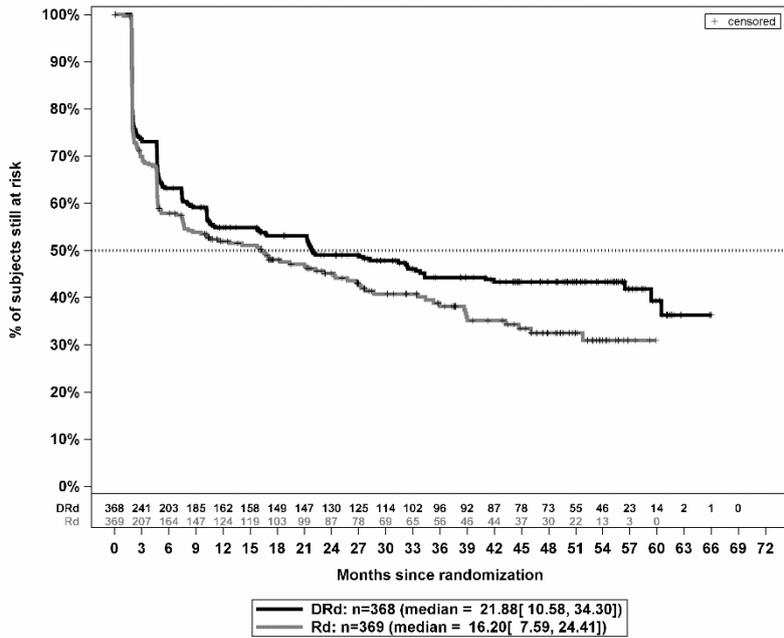
DI: Diarrhoea  
 Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (INCREASE), Subgroup= All  
 : All  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.974 [ 0.807; 1.174] 0.7792



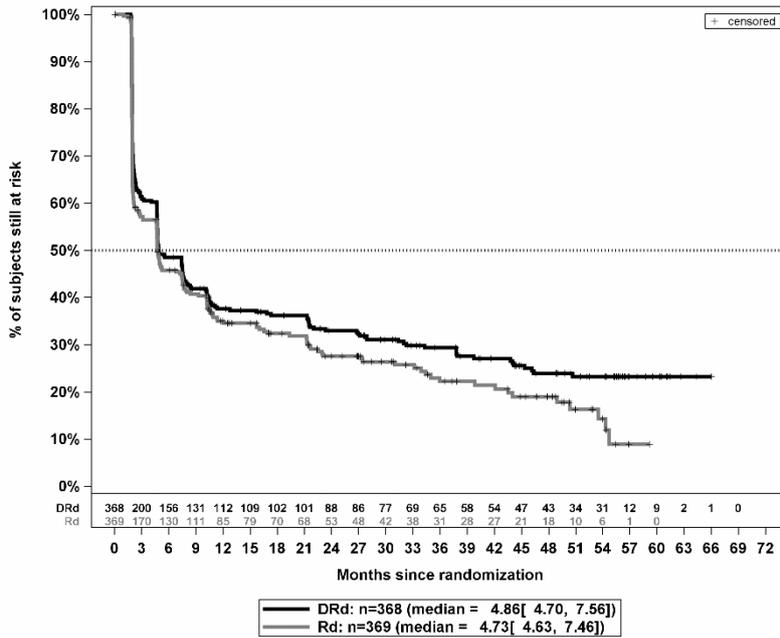
**DY:Dyspnea**  
 Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (INCREASE), Subgroup= All  
 : All  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.760 [ 0.616; 0.938] 0.0107



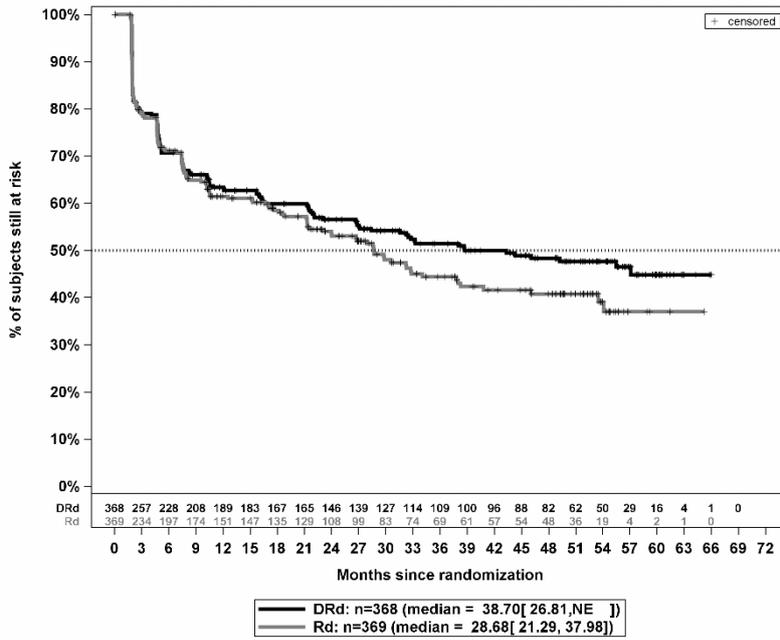
**CO:Constipation**  
 Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (INCREASE), Subgroup= All  
 : All  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.815 [ 0.661; 1.005] 0.0554



**FATG:Fatigue**  
 Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (INCREASE), Subgroup= All  
 : All  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.841 [ 0.699; 1.011] 0.0658

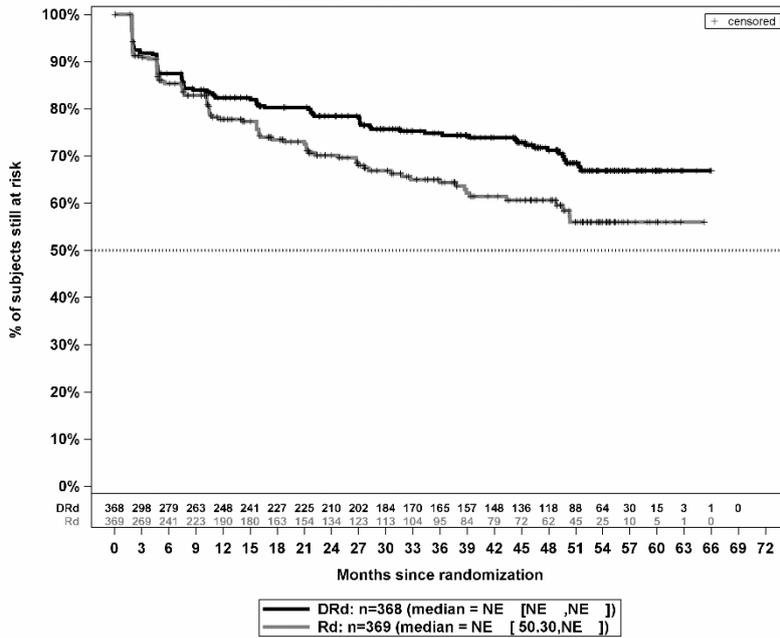


**NV:Nausea and vomiting**  
 Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (INCREASE), Subgroup= All  
 : All  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.858 [ 0.686; 1.073] 0.1797



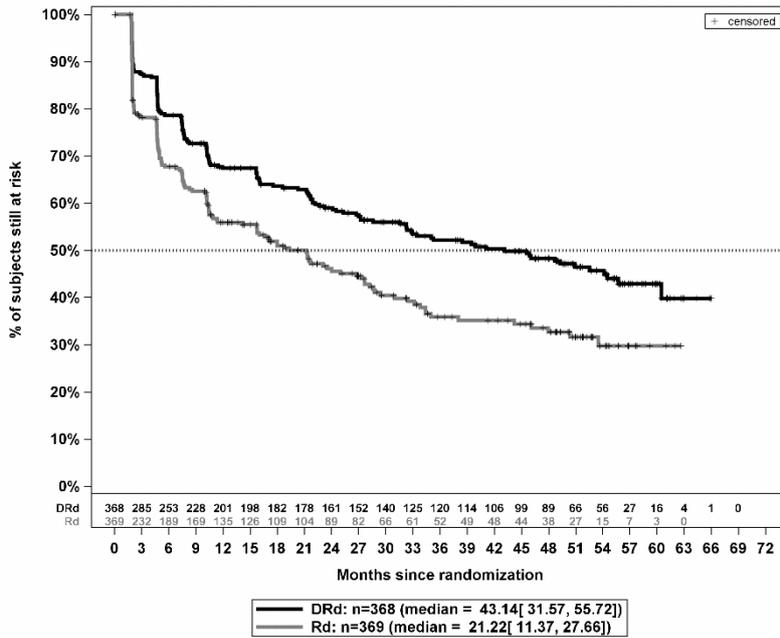
**FD: Financial Difficulties**

Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (INCREASE), Subgroup= All  
: All  
Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.691 [ 0.518; 0.922] 0.0119



**PAIN: Pain Score**

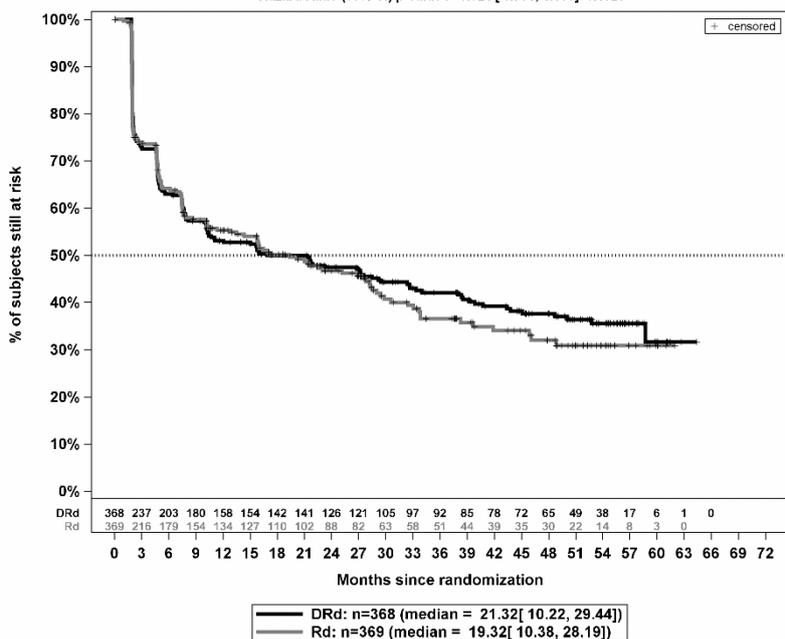
Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (INCREASE), Subgroup= All  
: All  
Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.667 [ 0.536; 0.829] 0.0003



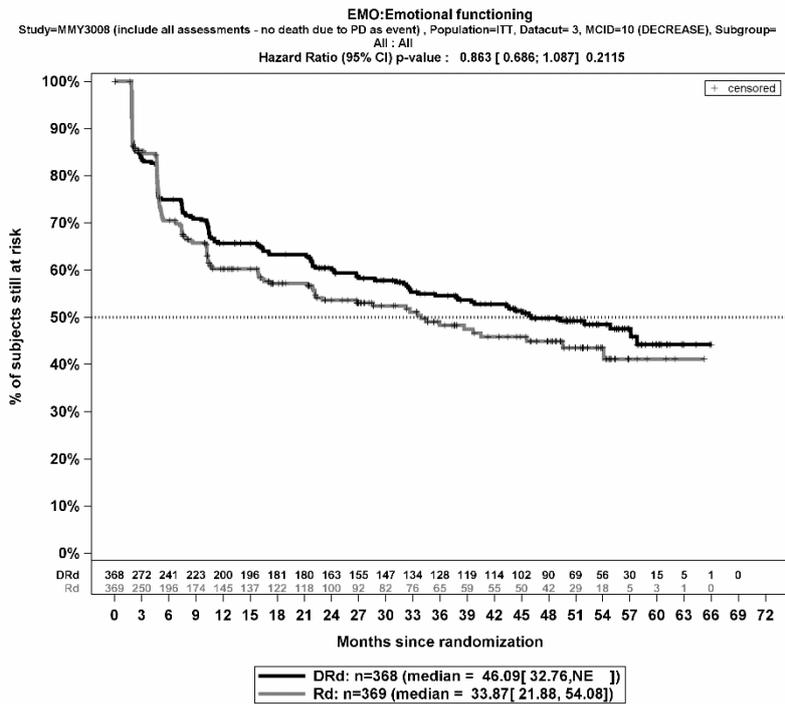
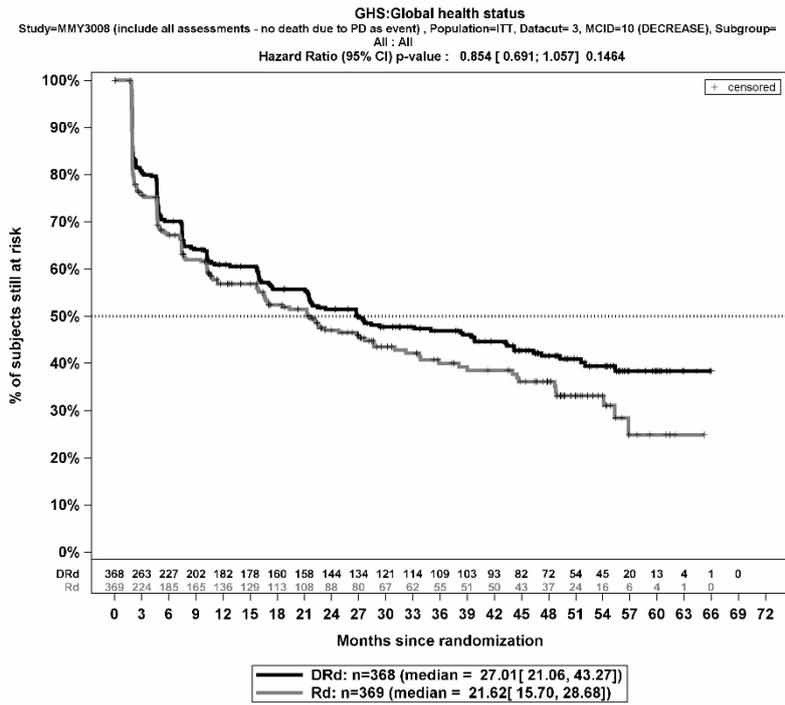
**SL: Insomnia**

Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (INCREASE), Subgroup= All

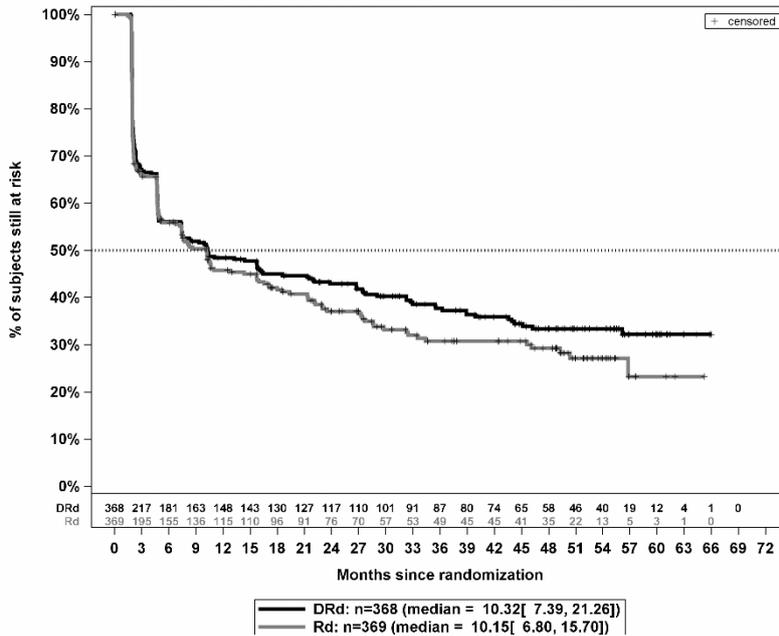
Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.924 [ 0.751; 1.136] 0.4528



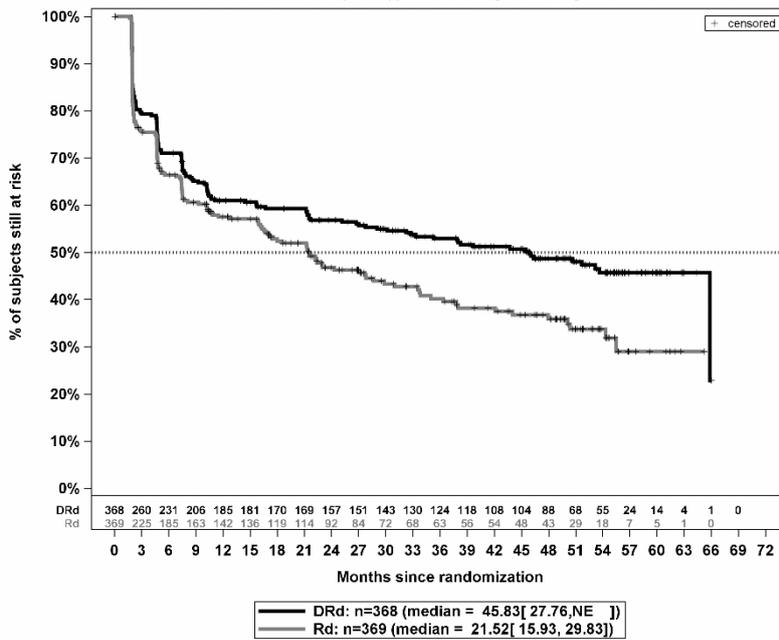
# EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen MCID >=10 Punkte



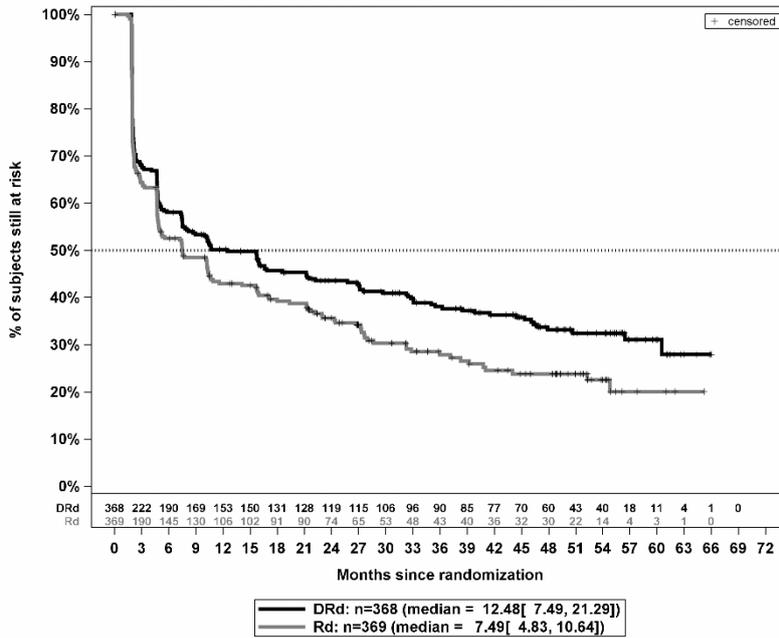
**ROL: Role functioning**  
 Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (DECREASE), Subgroup= All: All  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.897 [ 0.736; 1.094] 0.2834



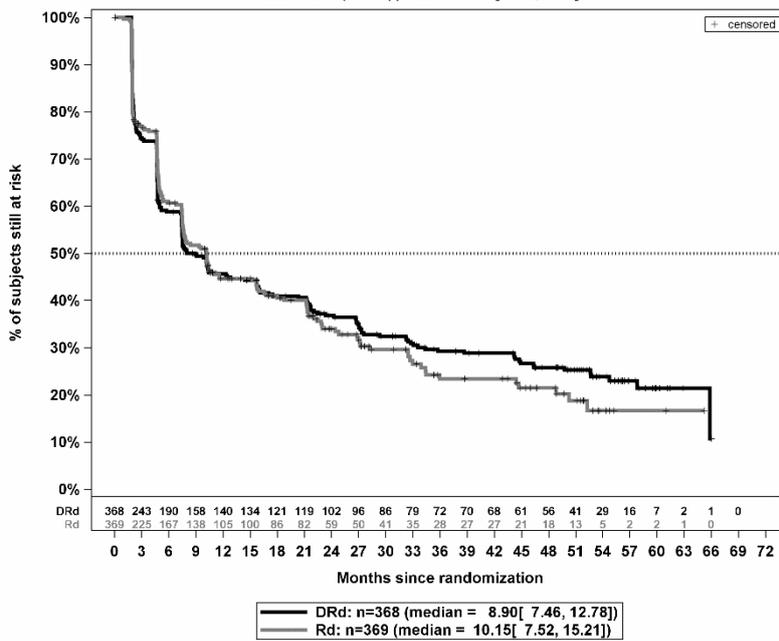
**PHY: Physical functioning**  
 Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (DECREASE), Subgroup= All: All  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.753 [ 0.605; 0.936] 0.0105



**SOC:Social functioning**  
 Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (DECREASE), Subgroup= All : All  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.802 [ 0.660; 0.974] 0.0258



**COG:Cognitive functioning**  
 Study=MMY3008 (include all assessments - no death due to PD as event) , Population=ITT, Datacut= 3, MCID=10 (DECREASE), Subgroup= All : All  
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.943 [ 0.779; 1.141] 0.5456



## 5.2 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	20.01.2022
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex Vorgangsnummer 2021-10-01-D-736
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (BMS)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

<p>Gemäß Anwendungsgebiet, auf das sich das Nutzenbewertungsverfahren 2021-10-01-D-736 bezieht, ist Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) indiziert für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.<sup>1</sup> Im Rahmen eines erneuten Nutzenbewertungsverfahrens von DRd, welches aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt wird, erfolgte am 03.01.2022 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).<sup>2</sup></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie MAIA zur Untersuchung von DRd gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) vor.</p> <p>Es konnten in der Studie unter DRd signifikante Vorteile für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“ (PFS), die Symptomskalen „Schmerz“ und „Dyspnoe“, die „Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie“, die Funktionsskalen „Physische Funktion“ und „Soziale Funktion“ gezeigt werden.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
--	---

Bei der Bewertung des Zusatznutzens von DRd durch das IQWiG fließen patientenrelevante Endpunkte nicht in die Bewertung ein. Vor dem Hintergrund dieser Evidenz wird die Bewertung des IQWiG dem Zusatznutzen von DRd in der vorliegenden Indikation aus Sicht von BMS nicht gerecht.

Mit Lenalidomid (Revlimid®) vertreibt BMS eine 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.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

S. 24	<p><b>Endpunkt Progressionsfreies Überleben</b></p> <p><b>Anmerkung von BMS:</b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht ein, obwohl er vom pU als primärer Endpunkt der Studie MAIA angegeben wurde. Des Weiteren wird ebenfalls der Endpunkt „Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie“ nicht in der Bewertung herangezogen. Nach Überzeugung von BMS handelt es bei diesen Endpunkten in der Indikation Multiples Myelom um patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>1. Eine Progression stellt für Patient:innen mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose - 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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zum Endpunkt PFS:</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie MAIA dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder des Todes.</p> <p>Unter Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason war das PFS im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.</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</p>
-------	--	---

<p>(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 Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie 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>5</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>6,7,8</sup> Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplen Myelom.<sup>7,9,10</sup></p> <p><b>1.</b> 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</p>	<p>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>
--	---

	<p>Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.<sup>11</sup> Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.<sup>12</sup> Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b> Aus Hulin et al. geht hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patient:innen mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird.<sup>13</sup></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Anerkennung des PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p>	
--	---	--

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_en.pdf)

<sup>2</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-736.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-736.pdf)

<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> STRAKA, C., ODUNCU, et al. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.

<sup>6</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>7</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: 19.01.2022.

<sup>8</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: 19.01.2022.

<sup>9</sup> ANDERSON K.C., KYLE R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia 22(2): 231-239.

<sup>10</sup> STRAKA C. & SCHMIDMAIER A. 2017a. Endpunkte klinischer Studien. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.

<sup>11</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>12</sup> PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. N Engl J Med, 364, 1046-60.

<sup>13</sup> HULIN C., HANSEN T., et al. 2017. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. Leuk Res 59: 75-84.

**Literaturverzeichnis**

### 5.3 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.01.2022
Stellungnahme zu	Daratumumab/DARZALEX®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33, Zeile 26ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG ordnet den Endpunkt Dyspnoe den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen zu und wertet das Ausmaß des Effektes als nicht mehr als geringfügig (1). Daraus ergebe sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im direkten Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies begründet das IQWiG dadurch, dass für den Endpunkt Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads vorlägen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei Dyspnoe handelt es sich um ein schwerwiegendes Symptom. Es ergibt sich daraus ein Zusatznutzen für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für den Endpunkt Dyspnoe.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Symptomatik</u></p> <p>Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie MAIA anhand der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebung erfolgt bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen sowohl der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung jeweils um <math>\geq 10</math> Punkte vor.</p> <p>Diesbezüglich folgt der G-BA grundsätzlich der Einschätzung in der Nutzenbewertung des IQWiG, dass aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung insbesondere der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn primär eine Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung relevant ist.</p> <p>Da im Rahmen der Responderanalysen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers auch der Tod wegen Progression als</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung: Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte der Kategorien Morbidität (patientenberichtete Symptome) und Lebensqualität fokussieren allein auf das, was der Patient erlebt und fühlt. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen gemeinsam mit Patienten nach einem standardisierten Verfahren international und multizentrisch entwickelten spezifischen Fragebogen für Patienten mit Krebserkrankung und spezifisch auch für Patienten mit Multiplem Myelom ist dieser Fragebogen validiert (2, 3). Bei der Entwicklung wurden Betroffene von Beginn an miteinbezogen. Ein Symptom, das bei diesem iterativen Prozess der Fragebogenentwicklung in der finalen Version aufgrund seiner nachgewiesenen Patientenrelevanz Berücksichtigung findet, ist daher per se als schwerwiegend anzusehen. Ist ein Symptom nicht schwerwiegend, so schafft es das Symptom auch nicht auf die Liste der für diese Erkrankung relevanten Symptome. Eine weitergehende Kategorisierung des Schweregrades gemäß einer Einteilung, in der das, was der Patient erlebt und fühlt von Dritten (hier: anhand von Baselinewerten) bewertet wird, erscheint nicht sinnvoll.</p>	<p>Verschlechterung definiert war, legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ohne Einbezug des Todes wegen Progression vor. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen der Zeit bis zur vom pharmazeutischen Unternehmer sogenannten „dauerhaften“ sowie „bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ vor.</p> <p>Gemäß den Ausführungen des IQWiG im Addendum zur Nutzenbewertung zeigten sich auf Endpunktebene in der vorliegenden Datensituation keine abweichenden Resultate zwischen den Responderanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit oder ohne Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression. Vor diesem Hintergrund sind laut IQWiG die entsprechenden Analysen unter Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression aussagekräftig.</p> <p>In die Ereigniszeitanalysen bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ flossen alle Patientinnen und Patienten, welche zum Zeitpunkt der letzten Erhebung eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert aufwiesen, als Responder ein, wohingegen in die Ereigniszeitanalysen zur „bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ Patientinnen und Patienten, welche allein zum Zeitpunkt der letzten Erhebung eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert aufwiesen, zensiert wurden.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression abgebrochen. Vor diesem Hintergrund führt das IQWiG zu einem Aus, dass es nicht als sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen, da es sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung handelt. Des Weiteren ist aufgrund der Angaben im Dossier zu den medianen Behandlungsdauern sowie zu den Beobachtungsdauern davon auszugehen, dass im Interventionsarm eine etwa doppelt so lange Beobachtungsdauer wie im Vergleichsarm vorliegt. Dies hat zur Folge, dass eine anhaltende Verschlechterung im länger beobachteten Interventionsarm potentiell schwerer zu erreichen ist als im kürzer beobachteten Vergleichsarm. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend vom IQWiG die Ereigniszeitanalyse bis zur „erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen, welche als sinnvoll interpretierbar erachtet wird.[...]</p> <p>Den Einschätzungen des IQWiG folgend, zieht der G-BA die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heran. Diese wurden ebenfalls in der Erstbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.</p> <p>Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich der</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Endpunkte „Schmerzen“ und „Dyspnoe“. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.  Insgesamt liegt somit ein Vorteil von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich der Symptomatik vor.

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): (Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason))) - 2021-10-01-D-736. [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-736.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-736.pdf)].
2. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365-76.
3. Wisløff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. British journal of haematology. 1996;92(3):604-13.

#### 5.4 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	21. Januar 2022
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex®
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und die Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S. 24). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der Studie MAIA 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 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 (Jordan et al. 2013, Ludwig et al. 2014, Mols et al. 2012). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres Therapieziel (DGHO 2018), 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 Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zum Endpunkt PFS:</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie MAIA dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder des Todes.</p> <p>Unter Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason war das PFS im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „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>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmazytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplen Myelom (Jordan et al. 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). 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 (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011).</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungen dar und ist insbesondere in klinischen Studien mit kurzer Studiendauer ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013). Auch die Zulassungs-behörden (EMA 2019, FDA 2018) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (DGHO 2018).</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

1. 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. Verfügbar unter: [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: 13.01.2022.
2. 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). 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>, abgerufen am: 13.01.2022.
3. Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Blade, J. und Ludwig, H. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22(8): 1485-1493.
4. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 05 January 2019 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf), abgerufen am: 13.01.2022.
5. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 13.01.2022.
6. Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., Ishak, J., Payne, K., Lordan, N., Kyriakou, C., Williams, C. D., Peters, S. und Davies, F. E. 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): 417-426.
7. Ludwig, H., Miguel, J. S., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Garcia Sanz, R., Powles, R., Lentzsch, S., Ming Chen, W., Hou, J., Jurczynszyn, A., Romeril, K., Hajek, R., Terpos, E., Shimizu, K., Joshua, D., Hungria, V., Rodriguez Morales, A., Ben-Yehuda, D., Sondergeld, P., Zamagni, E. und Durie, B. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28(5): 981-992.
8. Mols, F., Oerlemans, S., Vos, A. H., Koster, A., Verelst, S., Sonneveld, P. und van de Poll-Franse, L. V. 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): 311-319.
9. Ralston, S., Gallacher, S., Patel, U., Campbell, J. und Boyle, I. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. *Ann Intern Med* 112(7): 499-504.
10. Stringer, S., Basnayake, K., Hutchison, C. und Cockwell, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011: 493697.

## 5.5 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	24. Januar 2022
Stellungnahme zu	Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet), Nr. 1266, A21-126, Version 1.0, Stand: 22.12.2021
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 (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1<math>\kappa</math>-Antikörper, der an das CD38-Protein bindet, das auf der Oberfläche von Zellen bei einer Vielzahl maligner hämatologischer Erkrankungen, einschließlich klonaler Plasmazellen des multiplen Myeloms, sowie auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Glykoprotein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität (1).</p> <p>Daratumumab ist unter anderem in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, zugelassen. Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Daratumumab in dieser Indikation geprüft.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (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: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab</p> <table border="1" data-bbox="280 699 1151 1337"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 699 555 754">Indikation</th> <th data-bbox="562 699 1151 754">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 759 555 1337"> <p><b>1.</b> erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist</p> </td> <td data-bbox="562 759 1151 1337"> <p><b>1.</b> Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder</p> <p><b>1.</b> Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</p> <p><b>1.</b> Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</p> <p><b>1.</b> Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</p> <p><b>1. Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b></p> </td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	<p><b>1.</b> erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist</p>	<p><b>1.</b> Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder</p> <p><b>1.</b> Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</p> <p><b>1.</b> Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</p> <p><b>1.</b> Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</p> <p><b>1. Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><b><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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.</p> <p>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.</p> <p>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 Kombinationstherapien hervor, die auf einem Immunmodulator und / oder Proteasominhibitor basieren. Diesbezüglich kommen nach Zulassungsstatus die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Melphalan +</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
<p><b>1.</b> erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist</p>	<p><b>1.</b> Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder</p> <p><b>1.</b> Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</p> <p><b>1.</b> Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</p> <p><b>1.</b> Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</p> <p><b>1. Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b></p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu, weist jedoch darauf hin, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ausgewählte ZVT aus heutiger Sicht für die Erstlinie nicht mehr zu den Therapieoptionen erster Wahl gerechnet wird. In den aktualisierten Leitlinien wird für den Regelfall eine Dreifachkombination empfohlen (2;3).</p>	<p>Prednison, Lenalidomid + Dexamethason sowie die Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason in Betracht. Dabei stellt sich die Evidenz für Kombinationstherapie Lenalidomid + Melphalan + Prednison 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 Gegensatz zu den anderen genannten zugelassenen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>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. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason wurde vom G-BA mit Beschluss vom 20. August 2020 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien haben Eingang in aktuelle Leitlinien gefunden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist eine Neubewertung der Kombinationstherapie aus Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Vor diesem Hintergrund kommt diese Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>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 neu diagnostiziertes Multiples Myelom unabhängig von der Eignung für eine Stammzelltransplantation im Off-Label-Use verordnungsfähig. Auch diese Kombination wird von Leitlinien empfohlen. Insgesamt stellen alle in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Kombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss um die Kombinationstherapie aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergänzt. Hiermit wird der Tatsache Rechnung</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>getragen, dass 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 neu diagnostiziertes Multiples Myelom im Off-Label-Use verordnungsfähig ist (Beschluss vom 20. Mai 2021). Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab bleibt hiervon unberührt.</p>
	<p><b><u>Eingeschlossene Studie</u></b></p> <p>Es wurde die zulassungsrelevante, noch laufende, multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie der Phase III „MAIA“(4-7) zum Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (DLd) vs. Lenalidomid + Dexamethason (Ld) eingeschlossen.</p> <p>Gemäß Einschlusskriterien wurden solche Patientinnen und Patienten als nicht geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) angesehen, die jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder die mindestens 65 Jahre alt waren. Ein Alter von 65 Jahren oder höher als Grenze für die Eignung für eine ASZT ist jedoch für sich allein kein ausreichendes Kriterium. Es hätte eine patientenindividuelle Prüfung der Transplantationsfähigkeit vorgenommen werden sollen. Des Weiteren führt diese</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><b><u>Zur Eignung für eine ASZT</u></b></p> <p>Um entsprechend als nicht geeignet eingestuft zu werden, mussten die Patienten mindestens 65 Jahre alt sein oder, wenn sie jünger als 65 Jahre waren, entsprechende Komorbiditäten aufweisen.</p> <p>Diese Operationalisierung war zum Zeitpunkt der Studienplanung geeignet, um die Nicht-Eignung für eine ASZT abzubilden. Seitdem haben sich jedoch die Kriterien zur Beurteilung der (Nicht-)Eignung für eine ASZT geändert. Gegenüber dem chronologischen Alter hat das biologische Alter an Bedeutung gewonnen. Demgemäß wird die Eignung für eine ASZT patientenindividuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten und der Organfunktionen eingeschätzt. Vor diesem Hintergrund wurden innerhalb des Zulassungsverfahrens post hoc Teilpopulationen zur</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unsicherheit dazu, dass das IQWiG keine Subgruppenanalysen berücksichtigt, da diese als nicht interpretierbar eingestuft werden.</p> <p>Es wurden 737 Patientinnen und Patienten auf die beiden Therapiearme randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), welches allerdings vom IQWiG nicht berücksichtigt wird, da es sich hierbei nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.</p> <p>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand (erhoben mit der EuroQoL-5-Dimensionen-Questionnaire Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS)), Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (erhoben mit dem „European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30“ (EORTC QLQ-C30)), sowie unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Die Nachbeobachtungszeit für UE betrug 30 Tage nach Ende der Studienteilnahme, was deutlich zu kurz ist für die Beurteilung verzögert auftretender UE.</p> <p>Die Operationalisierung der UE erfolgte als „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“. Diese Operationalisierung ist aus klinischer Sicht inadäquat. Vielmehr müssen die kumulativen Inzidenzen der UE in den Therapiearmen statistisch analysiert werden, um die Nebenwirkungsraten miteinander vergleichen zu können.</p>	<p>Einschätzung der ASZT-(Nicht)-Eignung gebildet auf Basis des Alters, der Komorbiditäten und des ECOG-PS.</p> <p>Auf die Teilpopulation 1 - „ASZT“-Nichteignung (Alter &lt; 65 Jahre mit bedeutenden Komorbiditäten oder Alter 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre) entfallen 83 % der Gesamtpopulation. In den entscheidungsrelevanten Endpunkten ist die Größe des Effektes zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ auch zum jetzt neu vorliegenden 3. Datenschnitt jeweils sehr ähnlich. Angesichts dessen wird - wie bereits im Rahmen der Erstbewertung auf Basis des 2. Datenschnitts - für die vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtpopulation herangezogen. Dies ist analog zu dem Vorgehen der EMA, welche die Empfehlung der Zulassung ebenfalls auf Basis der Gesamtpopulation ausgesprochen hatte.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das offene Studiendesign geht mit einem hohen Verzerrungspotenzial einher. In dem Fall der MAIA-Studie resultiert ein weiterer Nachteil daraus, dass keine Placebo-Infusionen anstelle von Daratumumab im Vergleichsarm gegeben wurden. Dadurch sind UE mit Bezug zu diesen Infusionen (z. B. „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“) nicht im Vergleich beurteilbar.</p>	
	<p><b><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. Ld-Arm n. e. (Hazard Ratio [HR] 0,68; p = 0,001)</li> </ul> <p><b>Morbidität</b></p> <p>Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Für den Endpunkt „Symptomatik“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für DLd in den Items „Schmerzen“ und „Dyspnoe“.</p> <p>Für den Endpunkt „HRQoL“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für DLd in den Items „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zu den Endpunkten</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigen sich Vorteile für die Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in den Endpunkten Schmerz und Dyspnoe.</p> <p>In Bezug auf den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <p>UE gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 364/364 (100 %) vs. Ld 363/365 (99,5 %)</li> </ul> <p>Schwerwiegende UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 281/364 (77,2 %) vs. Ld 257/365 (70,4 %)</li> </ul> <p>Schwere UE (CTCAE Grad 3–5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 350/364 (96,2 %) vs. Ld 324/365 (88,8 %)</li> </ul> <p>Abbruch wegen UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 176/364 (48,4 %) vs. Ld 363/365 (35,9 %)</li> </ul> <p>Schüttelfrost:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 49/364 (13,5 %) vs. Ld 6/365 (1,6 %)</li> </ul> <p>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 267/364 (73,4 %) vs. Ld 179/365 (49,0 %)</li> </ul> <p>1. Infektionen und parasitäre Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 149/364 (40,9 %) vs. Ld 98/365 (26,8 %)</li> </ul> <p>1.</p> <p>1. Schwere Neutropenie (CTCAE Grad 3–5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 197/364 (54,1 %) vs. Ld 135/365 (37,0 %)</li> </ul>	<p>(erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergeben sich Vorteile für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Bezug auf die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion.</p> <p>Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegt ein Nachteil der Daratumumab-Dreifachkombination hinsichtlich des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) vor. In Bezug auf schwerwiegende UE und Abbrüche wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schwere Anämie (CTCAE Grad 3–5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 61/364 (16,8 %) vs. Ld 79/365 (21,6 %)</li> </ul> <p>Schwere Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE Grad 3–5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 20/364 (5,5 %) vs. Ld 35/365 (9,6 %)</li> </ul> <p>Infusionsassoziierte Reaktion (CTCAE Grad 1–2) (4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 149/364 (40,9 %)</li> </ul> <p>Infusionsassoziierte Reaktion (CTCAE Grad 3–5) (4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLd 10/364 (2,7 %)</li> </ul> <p>Insgesamt scheinen die Nebenwirkungsraten im DLd-Arm numerisch höher zu sein als im Ld-Arm.</p> <p>Ein weiteres Problem bei der Therapie mit Daratumumab entsteht durch die Auswirkungen auf die transfusionsmedizinische Vorgehensweise bei der Auswahl geeigneter Blutkonserven. Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und interferiert mit transfusionsmedizinischen Antikörpersuchtests, der Antikörperidentifizierung und Verträglichkeitsproben. Dies wird unter dem Abschnitt 4.5 in der IQWiG-Dossierbewertung entsprechend den Herstellerangaben dargelegt, und ist, neben den potenziellen Infusionsreaktionen, klinisch relevant im Falle einer bestehenden Transfusionsindikation.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Aufgrund von Schwächen der Studie (u. a. Alter als Grenze für ASZT, offenes Studiendesign) kann allenfalls ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Es besteht ein OS-Vorteil für DLd in der MAIA-Studie. Die Dreifach-Kombination DLd ist jedoch toxischer als die Zweifach-Kombination Ld, was sich aber in der MAIA-Studie nicht in einem negativen Effekt auf die Morbidität niederschlägt. Daher besteht in der Zusammenschau ein Zusatznutzen für Daratumumab in dieser Indikation. Die AkdÄ stimmt insgesamt der Bewertung des IQWiG zu, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht, allerdings muss auf die Schwächen der Studie hingewiesen werden.</p> <p>Die Myelomtherapie erfolgt in der Regel über mehrere Therapiesequenzen und das OS wird daher auch von der Qualität der Folgetherapien beeinflusst. Daher wäre für die Patientinnen und Patienten mit nachfolgenden Therapien aus dem Kontrollarm eine explorative OS-Subgruppenanalyse nach dem Kriterium „Daratumumab-Folgetherapie: ja/nein“ sinnvoll, insbesondere da nur 21 % der Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm (bzw. nur 46 % der Kontrollarmpatientinnen und -patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhielten) eine Daratumumab-assoziierte Folgetherapie erhalten haben (8).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><b><u>Kurzfassung der Bewertung</u></b></p> <p>Für die Neubewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des neuen 3. Datenschnitts der offenen RCT MAIA vor, in der Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen wird.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Für die Symptomatik zeigen sich Vorteile für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason bei Schmerz und Dyspnoe.</p> <p>Hinsichtlich des Gesundheitszustands liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich Vorteile für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (körperliche Funktion und soziale Funktion).</p> <p>Im Bereich der Nebenwirkungen liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Verblindung und zum Teil unvollständigen Messungen wird die Verzerrung abgesehen von den Endpunkten Mortalität und schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) als hoch eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier - bewertung S. 21, Tabelle 11	<p>Es ist letztlich unklar, wieviele der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aufgrund eines guten Allgemeinzustandes (also nicht „fragil“) und unabhängig vom Alter für eine ASZT infrage gekommen wären. Es haben laut der vorliegenden Unterlagen nur 3 von 114 (DLd-Arm) bzw. 6 von 186 (Ld-Arm) Patientinnen und Patienten als direkte Folgetherapie eine ASZT erhalten (IQWiG Dossierbewertung, Tabelle 11, S. 21). Eine aktuelle Publikation (6), zur Analyse des „Frailty“-Kriteriums in der MAIA-Studie zeigt, dass es zahlreiche Patientinnen und Patienten gab, die nicht wegen ihrer „Fragilität“, sondern nur wegen des Alters als ungeeignet für eine ASZT eingestuft worden waren. Diese Patientinnen und Patienten hatten ebenso wie die fragilen Patientinnen und Patienten einen signifikanten Vorteil im PFS durch die Kombination mit Daratumumab. Eine Auswertung des OS-Vergleichs liegt für diese Subgruppenanalyse allerdings nicht vor. Letzten Endes können die vorgelegten Subgruppenanalysen lediglich als hypothesegenerierend betrachtet werden. Deshalb sollten weitere Untersuchungen folgen, da es Hinweise bezüglich Patientinnen- und Patientensubgruppen gibt, die nicht von Daratumumab profitieren – z. B. Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, Stadium I oder „High-risk“-Zytogenetik (5).</p>	<p>Relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ergeben sich insbesondere daraus, dass in der Gesamtpopulation Patienten enthalten sind, welche für eine ASZT nach aktuellen Kriterien geeignet sind.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Daratumumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die abschließenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Darzalex® 1800 mg Injektionslösung". Stand: Juli 2021.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - multiple myeloma: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445> (letzter Zugriff: 14. Januar 2022). Version 4.2022, Stand: 14. Dezember 2021.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/018-035OL.html> (letzter Zugriff: 14. Januar 2022). AWMF-Register-Nummer: 018/035OL. Langversion 1.01 (Konsultationsfassung), Stand: Juni 2021.
4. Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2104-2115.
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* 2021; 22: 1582-1596.
6. 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; Epub ahead of print.
7. Perrot A, Facon T, Plesner T et al.: Health-related quality of life in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: findings from the phase III MAIA trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 227-237.
8. 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 (Supplementary Appendix). *Lancet Oncol* 2021; 22: 1582-1596.

## 5.6 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	24. Januar 2022
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®), Janssen-Cilag GmbH
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 22.12.2021 wurde folgende Nutzenbewertung zu Daratumumab veröffentlicht: neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel, die sowohl in der Hämatologie als auch im deutschen Versorgungsalltag einen hohen Stellenwert haben. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten mit malignen hämatologischen Neoplasien, einschließlich dem Multiplen Myelom, zu entwickeln. Daher nimmt Roche im Folgenden Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Daratumumab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Abschnitte 4 & Seite 6, Abschnitt 2	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Dossierbewertung A21-126 vom 22.12.2021 zu Daratumumab (Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) zieht das IQWiG das vom pU vorgelegte Responsekriterium von 10% für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 bei der Beurteilung des Zusatznutzens heran.</p> <p>Hierbei handelt es sich um eine validierte und anerkannte Responseschwelle. Daher begrüßt Roche dieses Vorgehen sehr und ist der Ansicht, dass dies auch zukünftig für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen und dessen weitere Module beibehalten werden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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

## **Literaturverzeichnis**

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A21-126 - Daratumumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-736.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-736.pdf) [aufgerufen am: 24.01.2022].

## 5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.01.2022
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Januar 2021 eine Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Daratumumab ist u. a. zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. In der letzten Bewertung im Jahr 2020 sah der G-BA für das Arzneimittel einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die Neubewertung erfolgt nach Antrag des Herstellers aufgrund neuer Erkenntnisse in der Studie MAIA.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA folgende Auswahl an Kombinationstherapien fest:</p> <p>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison</p> <p>oder</p> <p>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison</p> <p>oder</p> <p>Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser ergibt sich insb. durch Vorteile beim Gesamtüberleben. Weitere Vorteile zeigen sich auch bei der Symptomatik und der Lebensqualität. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literatur:

**5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, Germa-speaking Myeloma Multicenter Group**

Datum	24. Januar 2022
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	<i>DGHO, DSMM, GMMG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, Germa-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dieses Verfahren wird aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt. Im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung (2020-02-15-D-521) zum Einsatz von Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms bei Patient*innen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, hatte der G-BA den Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgelegt. Daratumumab war in dieser Indikation zunächst zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. Diese Zulassung wurde 2019 erweitert auf die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen einheitlich zum Bewertungsvorschlag eines beträchtlichen Zusatznutzens. Zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab</b></p> <table border="1" data-bbox="165 1038 1169 1222"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1038 591 1129" rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th colspan="2" data-bbox="591 1038 882 1129">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="882 1038 1169 1129">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="591 1129 748 1222">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="748 1129 882 1222">Ergebnissicherheit</th> <th data-bbox="882 1129 1039 1222">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1039 1129 1169 1222">Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1129 591 1222"> </td> <td data-bbox="591 1129 748 1222"> </td> <td data-bbox="748 1129 882 1222"> </td> <td data-bbox="882 1129 1039 1222"> </td> <td data-bbox="1039 1129 1169 1222"> </td> </tr> </tbody> </table>	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit						<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Zweckmäßige Vergleichstherapie		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit											

<p>Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednison</p> <p><u>oder</u></p> <p>Bortezomib / Melphalan / Prednison</p> <p><u>oder</u></p> <p>Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason</p> <p><u>oder</u></p> <p>Thalidomid / Melphalan / Prednison</p> <p><u>oder</u></p> <p>Lenalidomid / Dexamethason</p>	<p>beträchtlich</p>	<p>Hinweis</p>	<p>beträchtlich</p>	<p>Anhaltspunkt</p>	<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dies entspricht der Heterogenität der Patientenpopulation und der Behandlungsrealität in Deutschland. Eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes beinhaltet auch Lenalidomid + Dexamethason.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie MAIA zum Vergleich der Kombination von Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Lenalidomid/Dexamethason.</li> <li>• Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führt zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Erhöhung der Rate von Patienten ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) sowie zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Das mediane progressionsfreie Überleben ist bislang im Daratumumab-Arm nicht erreicht und wird derzeit auf über 55 Monate geschätzt. Die Gesamtüberlebenszeit ist mit dem in diesem Verfahren vorgelegten 3. Datenschnitt signifikant verlängert.</li> </ul>
--	---------------------	----------------	---------------------	---------------------	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab insgesamt nur gering gesteigert, erhöht ist die Rate von schweren Neutropenien und von Infektionen.</li> <li>• Bei den Patientenberichteten Endpunkten zeigten sich signifikant vorteilhafte Unterschiede zugunsten des Daratumumab-Arms (je nach angewandter Methodik) beim allgemeinen Gesundheitszustand, bei gesundheitsbezogener Lebensqualität, bei Schmerzen mit schnellerer und tieferer Schmerzreduktion sowie einer Verlängerung der Zeit bis zur Wiederaufnahme einer Schmerztherapie mit Opioden, und bei Fatigue.</li> </ul> <p>Die aktualisierten Daten zu Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason bestätigen die Rolle von Anti-CD38-Antikörpern als Standard in der Erstlinientherapie bei Patient*innen, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung, Hyperkalzämie und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patient*innen. 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 werden. Die Prognose von Patient*innen mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Eine Therapie ist bei Patient*innen mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der sog. SLiM-CRAB Kriterien der <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen MyelomPatient*innen ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.

Die Therapie von Patient\*innen 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 Patient\*innen für eine Hochdosistherapie. Bei nicht für eine Transplantation geeigneten Patient\*innen wird eine systemische Erstlinientherapie eingeleitet. Empfohlen werden [1, 3]:

Bortezomib / Cyclophosphamid / Prednison oder Dexamethason

Bortezomib / Dexamethason

Bortezomib / Melphalan / Prednison

Lenalidomid / Dexamethason

Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason

Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednison

Bei Patient\*innen, 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 Patient\*innen im guten Allgemeinzustand zu empfehlen. Da nur wenige der neueren Schemata direkt miteinander verglichen wurden, werden diese gleichberechtigt empfohlen.

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.

Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Patient\*innen mit Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind**

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥VGPR <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )
Facon, 2019 [4],	MAIA	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Daratumumab	737	53,1 vs 79,3 p < 0,0001	31,9 vs n. e. 0,56 p < 0,0001	n. e. vs e. 0,78 p = 0,08
Facon, 2021 [5],					56,9 vs 81,0 p < 0,0001	34,4 vs n. e. 0,53 p < 0,0001	n. e. vs e. 0,68 p = 0,00

<sup>1</sup> N – Anzahl Patient\*innen; <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;

Aufgrund der Daten der MAIA-Studie wurde Daratumumab im Juni 2019 von der FDA und im November 2019 von der EMA für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid zugelassen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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 dem Stand des Wissens und Versorgungssituation. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich auch nach der Komorbidität und dem Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Kombination.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison 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>– Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason 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</li> </ul>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie MAIA. In dieser Studie wurde Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason mit Lenalidomid/Dexamethason verglichen. Dexamethason wurde einmal wöchentlich in einer Dosierung von 40 mg pro Woche gegeben, entsprechend der sog. niedrigen Dexamethason-Dosierung beim Multiplen Myelom. Patient*innen im Alter &gt;75 Jahre oder mit einem Body Mass Index &lt;18,5 erhielten 20 mg Dexamethason/Woche. Der Kontrollarm entspricht der zugelassenen Therapieindikation für Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Eingeschlossen wurden Patient*innen mit therapiepflichtigem Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren. Das mediane Alter lag bei 73 Jahren, zwei Drittel der Patient*innen hatten einen ECOG Status 1 oder</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. 44% der eingeschlossenen Patient*innen waren <math>\geq 75</math> Jahre. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Der erste Datenschnitt erfolgte am 24. September 2018, ein zweiter Datenschnitt am 10. Juni 2019. Der dritte Datenschnitt wurde am 19. Februar 2021 durchgeführt.</p> <p>Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].</p>	
	<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. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der zahlreichen sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts lag die Anzahl der Ereignisse im Kontrollarm höher als im Daratumumab-Arm (103 vs 85 Ereignisse). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die Auswertung im Dossier zeigt eine zunehmende Separation der Überlebenskurven nach etwa 24 Monaten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie MAIA als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	31% der Patienten im Daratumumab-Arm und 51% im Kontrollarm erhielten Folgetherapien, diese enthielten Daratumumab in 15% der Fälle im Daratumumab-Arm und 46% im Kontrollarm.	
	<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 der Zulassungsstudie. Sie wurde durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio zum 2. Datenschnitt lag bei 0,56, zum dritten Datenschnitt liegt er bei 0,53. Der Median wurde im Daratumumab-Arm noch nicht erreicht.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zum Progressionsfreien Überleben</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie MAIA dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder des Todes. Unter Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason war das PFS im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert. 9 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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Beim zweiten Datenschnitt lag die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (<math>\geq</math>VGPR) bei <b>81,0%</b> vs <b>56,9%</b>, die mindestens kompletter Remissionen (<math>\geq</math>CR) bei <b>51,1%</b> vs <b>30,1%</b>. Die Rate von MRD (Minimal Residual Disease)-Negativität auf dem Niveau von <math>10^{-5}</math> war kein Endpunkt des dritten Datenschnitts, neue Daten werden im Dossier nicht vorgelegt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<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 der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Dabei zeigten sich Unterschiede zugunsten des Daratumumab-Arms bei Schmerzen und bei, Dyspnoe. sowie bei der körperlichen Funktion und sozialen Funktion.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigen sich Vorteile für die Therapie mit Daratumumab in</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in den Endpunkten Schmerz und Dyspnoe.</p> <p>In Bezug auf den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergeben sich Vorteile für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Bezug auf die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf, <b>77,2</b> vs <b>70,4</b>%. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die im Daratumumab-Arm häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Schüttelfrost, Neutropenie, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Infektionen, während Anämie und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes im Kontrollarm häufiger auftraten.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten im Daratumumab-Arm etwas häufiger auf, <b>96,2</b> vs <b>88,8</b>%. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die im Daratumumab-Arm häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegt ein Nachteil der Daratumumab-Dreifachkombination hinsichtlich des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) vor. In Bezug auf schwerwiegende UE und Abbrüche wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(54,1%), Infektionen (41,5%) und Diarrhoe (8,8%), Fatigue (8,8%) und infusionsassoziierte Reaktionen (4%). Auch die Rate von Neoplasien lag mit 10,2 vs 4,9% höher. Die Rate von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, lag bei 12,6% im Daratumumab-Arm gegenüber 22,5% im Kontrollarm.	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Daratumumab gehört zu einer eigenen Substanzklasse. Es wurde vom G-BA bereits mehrfach bei Patient*innen in verschiedenen Erkrankungsstadien des Multiplen Myeloms bewertet. Die jetzige Bewertung erfolgt aufgrund des Vorliegens neuer Daten, vor allem zur Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Bereits im ersten Verfahren zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einer Hazard Ratio von 0,78. Die Auswertung zum dritten Datenschnitt bestätigt dieses Ergebnis. Der Effekt ist jetzt noch deutlicher</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Für die Neubewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des neuen 3. Datenschnitts der offenen RCT MAIA vor, in der Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit einer HR von 0,68. Das Ergebnis ist umso wichtiger, als es inzwischen eine Vielzahl wirksamer Zweitlinientherapien beim multiplen Myelom gibt. Offensichtlich hat eine initial effektive Senkung der Tumormast einen nachhaltigen Effekt auf die Prognose der Patient*innen.</p> <p>Neue, indikationsrelevante Sicherheitssignale gibt es derzeit nicht. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist in beiden Armen etwa gleich hoch. Daratumumab erhöht das Risiko für schwere Neutropenie und für Infektionen. Daratumumab führt gleichzeitig zu einer Verbesserung von einigen Parametern der Lebensqualität. Je nach angewandter Methodik zeigen sich Verbesserungen bei Schmerzen und Dyspnoe sowie bei der körperlichen und sozialen Funktion. Dies ist bemerkenswert, denn oft wird eine verbesserte Tumorkontrolle durch eine deutlich erhöhte Nebenwirkungsrate erkaufte. Zwar zeigen sich im Daratumumab einige schwere Nebenwirkungen erhöht, in der Summe führt aber die effektivere Reduktion der Myelomlast zu einer Verringerung wichtiger Symptome wie Schmerzen oder Luftnot und zu einer verbesserten körperlichen und sozialen Funktion. Mögliche Langzeitnebenwirkungen wie das Auftreten von Zweitneoplasien erfordern weitere Beobachtungen der Studienpopulation.</p> <p>Die Daten bestätigen die Rolle von Anti-CD38-Antikörpern in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Für die Symptomatik zeigen sich Vorteile für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason bei Schmerz und Dyspnoe.</p> <p>Hinsichtlich des Gesundheitszustands liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich Vorteile für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (körperliche Funktion und soziale Funktion).</p> <p>Im Bereich der Nebenwirkungen liegt ein Nachteil zuungunsten der DaratumumabDreifachkombination vor.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Verblindung und zum Teil unvollständigen Messungen wird die Verzerrung abgesehen von den Endpunkten Mortalität und schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) als hoch eingestuft. Relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ergeben sich insbesondere daraus, dass in der Gesamtpopulation Patienten enthalten sind, welche für eine ASZT nach aktuellen Kriterien geeignet sind.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

## Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
3. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
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 S, 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)

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Daratumumab (D-736)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 7. Februar 2022

von 11:00 Uhr bis 14:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern  
Frau Jakobs  
Frau Heck  
Herr Dr. Fuchs

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldete Teilnehmende für die **German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

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

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Spehn

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

Frau Land  
Frau Uhl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Pfitzer  
Frau Dr. Urban

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel  
Frau Stein

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Riplinger  
Herr König

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

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 11:00 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 beschäftigen uns jetzt mit Daratumumab, neue wissenschaftliche Erkenntnisse, Orphan, aber über 50 Millionen Euro Umsatz. Wir sprechen über die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei neu diagnostiziertem multiplem Myelom bei Patientinnen und Patienten, die für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember des vergangenen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen Janssen-Cilag als pharmazeutischer Unternehmer, dann Amgen, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme und Roche als weitere pharmazeutische Unternehmer, als Fachgesellschaften die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der GMMG und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie üblich muss ich die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Janssen-Cilag müssten zugeschaltet sein Herr Dr. Sindern, Frau Jakobs, Frau Heck und Herr Dr. Fuchs, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Prof. Dr. Dr. Scheid, Herr Professor Dr. Einsele für die DSMM, Frau Professor Dr. Weisel für die GMMG, Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn für die AkdÄ, Frau Land und Frau Uhl für Bristol, Frau Dr. Pfitzer und Frau Dr. Urban – fehlt, okay – für MSD, Frau Dr. Ertel und Frau Stein für Amgen, Frau Dr. Riplinger und Herr König für Roche und Herr Bussiliat für den vfa. Ist sonst noch jemand, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen. Ich vermute, Sie machen das, Herr Dr. Sindern?

**Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag):** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann haben Sie das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte mich zunächst für die Möglichkeit zu einleitenden Worten auch in diesem Verfahren bedanken. Ich darf zunächst meine Kolleginnen und den Kollegen vorstellen. Für die Fragen zum Dossier sind Frau Janine Jakobs und Frau Alina Heck aus der Abteilung Marktzugang hier, in der Medizin verantwortlich für Daratumumab in dieser Indikation ist Herr Dr. Sebastian Fuchs. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite den für die Nutzenbewertung zuständigen Bereich in der Abteilung Marktzugang.

Da eine Heilung beim multiplen Myelom meist noch nicht erreicht werden kann, besteht das langfristige Therapieziel in einer möglichst großen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Beste Prognose dafür bietet eine Stammzelltransplantation. Für die Patienten, die dafür nicht infrage kommen, belegt der für die Neubewertung eingereichte Datenschnitt jetzt den Überlebensvorteil durch die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason. Daratumumab in dieser Kombination hat bereits in der ersten Nutzenbewertung vor etwas mehr als anderthalb Jahren einen Zusatznutzen gezeigt. Zum damaligen Zeitpunkt wurde dieser als gering eingestuft und stützte sich maßgeblich auf die

Vorteile in der Symptomatik und Lebensqualität. Diese Vorteile in Morbidität und Lebensqualität bestehen auch jetzt.

Zusätzlich belegt der aktuelle Datenschnitt einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Das Hazard Ratio beträgt 0,68, woraus sich aus unserer Sicht nun ein im Ausmaß beträchtlicher Zusatznutzen ergibt. Dabei hat sich unseres Erachtens insgesamt im Vergleich zum vorherigen Verfahren nicht nur das Ausmaß des Zusatznutzens, sondern auch die Aussagesicherheit der Studie verbessert, mit über 700 Studienteilnehmern wurde ein großes Patientenkollektiv untersucht. Wir sehen in diesem Verfahren jetzt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen.

In den Tragenden Gründen zum vorherigen Beschluss wird auf Unsicherheiten auf der Endpunktebene sowie die sich aus den nach Beginn der Studie geänderten Kriterien der Nichteignung für eine Stammzelltransplantation ergebenden Unsicherheiten verwiesen. Die aus unserer Sicht im Vergleich zum vorherigen Verfahren gestiegene Aussicht auf Aussagesicherheit resultiert vor allem daraus, dass der nun für das Ausmaß des Zusatznutzens maßgebliche Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist. Die Analyse beruht auf insgesamt bereits 273 Ereignissen, was zudem die hohe Aussagesicherheit stärkt. Auch in den Endpunktkategorien der Morbidität – hier haben wir, wie gesagt, insbesondere den signifikanten Vorteil beim schweren bzw. schwerwiegenden Symptom Schmerz – und auch der Lebensqualität bestehen Vorteile für die Daratumumab-Kombination, wie schon im ersten Verfahren gezeigt wurde.

In der Gesamtschau kann daher, insbesondere begründet durch die geringe Unsicherheit der Aussage zum Gesamtüberleben und trotz der verbleibenden Unsicherheit bezüglich der Nichteignung für eine Stammzelltransplantation, unserer Einschätzung nach die Aussagesicherheit gegenüber der früheren Nutzenbewertung mit einem Hinweis auf den Zusatznutzen, der im Ausmaß aus unserer Sicht beträchtlich ist, eingestuft werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Frau Pitura, bitte.

**Frau Pitura:** Guten Morgen! – Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer und bezieht sich auf die patientenberichteten Endpunkte. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme dargelegt, dass es sich bei den Analysen zu den PROs um die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung handelt. In dem erst vor kurzem beschlossenen Verfahren auch zu Daratumumab, aber in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, haben Sie Auswertungen für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung mit der Stellungnahme vorgelegt. Sie haben das in Ihrer Stellungnahme mit der Feststellung in einem kürzlich getroffenen Beschluss zum multiplem Myelom begründet, in dem der Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, aufgrund der Dauerhaftigkeit für den Patienten eine höhere Relevanz zugesprochen wurde als der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Da wollte ich wissen: Gab es eine Rationale, warum Sie die Auswertung bis zur dauerhaften Verschlechterung hier nicht vorgelegt haben? Hier handelt es sich auch um eine Daratumumab-Kombination zur Behandlung des multiplen Myeloms.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Frau Jakobs vom pU hat sich gemeldet.

**Frau Jakobs (Janssen Cilag):** Vielen Dank. Ich würde die Frage gerne übernehmen. – Also, der neue Datenschnitt hat vor allem neue Erkenntnisse zum Gesamtüberleben gebracht, und da die Ergebnisse in den patientenberichteten Endpunkten konsistent zu dem des letzten Verfahrens sind, haben wir uns hierfür auch auf die gleichen Auswertungen beschränkt. Beim letzten Mal haben wir hierbei keine sustained Responseanalysen durchgeführt, und deshalb haben wir auch in diesem Verfahren darauf verzichtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Pitura, sind Sie damit zufrieden?

**Frau Pitura:** Wäre es möglich, diese Auswertung noch nachzureichen?

**Frau Jakobs (Janssen Cilag):** Ja, das würden wir auf jeden Fall intern nachfragen und uns diese Woche noch einmal bei Ihnen melden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau Pitura, erledigt?

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank.

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

**Herr Blindzellner:** Vielen Dank. – Ich hatte dieselbe Frage wie Frau Pitura – das hat sich geklärt – und noch eine weitere. Im Fachjournal „Nature“ wurde gerade erst vor einem Monat eine Subgruppenanalyse der Studie MAIA publiziert, wo man sich retrospektiv die Frailty, also die Gebrechlichkeit der Patientinnen und Patienten, in der Studie angesehen hat. Erstautor ist Herr Thierry Facon, der die Studie auch geleitet hat, soweit ich das weiß. Dort zeigte sich für den Endpunkt PFS ein zwar jeweils signifikanter, aber im Ausmaß abnehmender Effekt von Daratumumab bei zunehmender Gebrechlichkeit der Patientinnen und Patienten. Der Endpunkt OS wurde in dieser Publikation selbst nicht ausgewertet. Meine Frage wäre, ob Sie als pharmazeutischer Unternehmer diese Subgruppenanalysen nach Frailty-Status, also die Daten dazu haben, und ob Sie uns mitteilen können, wie die Ergebnisse für die einzelnen Strata im Endpunkt OS in der Studie MAIA aussehen. Das wäre sehr interessant, gerade im Zusammenhang mit den Unsicherheiten, die hinsichtlich der Operationalisierung der aSZT-Nichteignung in der Studie bestehen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Blindzellner. – Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag):** Diese Auswertungen haben wir nicht, auch die Subgruppenanalysen liegen uns nicht vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Blindzellner, Nachfrage?

**Herr Blindzellner:** Da kann man nichts machen, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das nehmen wir zur Kenntnis. Okay. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Hier ist auch ein wesentlicher Diskussionspunkt, wie gut und wie genau man Patienten bestimmen kann, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind oder nicht. Da würde mich von den Klinikern interessieren, wie Sie da vorgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? Es müsste jemand winken. – Frau Professor Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Grundsätzlich gibt es da verschiedene Definitionen, die sich über die einzelnen Länder erstrecken. Grundsätzlich besteht, wie in der Onkopedia-Leitlinie ausgeführt, die Fähigkeit zur Transplantation dann, wenn der Patient die biologische Fitness für die Durchführung einer Hochdosis-Melphalantherapie mit der nachfolgenden autologen Stammzelltransplantation mitbringt. Das gilt dann grundsätzlich außerhalb von klinischen Studien. Bei den klinischen Studien ist es so, dass international die meisten Studien zur Hochdosistherapie bis einschließlich 65 Jahre einschließen und konsekutiv die Studien für die nichttransplantierbaren Patienten ab 65 Jahre. Für die deutschen Studiengruppen gilt häufig, dass bis einschließlich 70 Jahre in den Hochdosistherapiestudien eingeschlossen wird. Das wird teilweise Studiengruppen-unterschiedlich im europäischen Kontext gehandhabt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Gibt es dazu Ergänzungen der anderen? – Das sehe ich nicht. Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Herr Professor Einsele hat sich noch gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so, den hatte ich nicht bei mir auf meinem Zettel, aber Herr Einsele, bitte.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Ja, sehr gerne. – Also, ich kann den Ausführungen von Frau Weisel nur beipflichten. Man ging in der Vergangenheit sehr stark nach dem Alter des Patienten. In vielen europäischen Ländern ist die obere Altersgrenze etwa 65 Jahre. In Deutschland wurde durch entsprechend durchgeführte Studien gezeigt, dass auch Patienten in der Altersgruppe zwischen 65 und 70 Jahren von einer Transplantation profitieren können. Bei den Patienten, die über 70 Jahre alt sind, ist man sicher sehr zurückhaltend. Aber es ist auch klar, dass über das chronologische Alter andere Faktoren in die Entscheidung einfließen, ob ein Patient einer Stammzelltransplantation zugeführt wird oder nicht. Da spielt sicher die Komorbidität eine ganz entscheidende Rolle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Frau Müller, Nachfrage. – Bitte ein geschäftsleitender Hinweis an alle, weil ich das Winken nicht bei allen sehe, weil ich nur etwa 20 Kacheln vor mir habe: Bitte im Chat ein X oder ein W oder was weiß was schicken, wenn Sie sich zu Wort melden möchten. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe eine Nachfrage zu dem eben diskutierten Punkt der Eignung für eine Stammzelltransplantation. Sie haben ausgeführt, Frau Professor Weisel und Herr Professor Einsele, dass in Studien die 65-Jahres-Grenze international üblich wäre. Sie hatten gesagt, Frau Professor Weisel, in Deutschland ist es zum Teil höher, 70 Jahre. Wie gehen Sie damit um, wenn Sie Evidenz aus Studien haben, wo die 65-Jahres-Grenze verwendet wird, unabhängig von anderen weiteren biologischen Charakteristika, wenn Sie aus diesen Studien Ergebnisse haben und in Deutschland aber Patienten transplantieren, die über 65 sind? Wie fließt das in Ihre Bewertung, der – sagen wir mal – Validität der Ergebnisse für den deutschen Versorgungskontext ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu? Frau Weisel?

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Ja. – Ich versuche, das kurz zu beantworten, obwohl das eine Frage ist, die schwierig in zwei Sätzen zu beantworten ist, Frau Müller. Sie ist sehr valide und komplex. Grundsätzlich wurde in den vorliegenden Studien gezeigt, die nach Durchführung einer Hochdosistherapie mit einer konventionellen Therapie randomisiert verglichen haben, und das waren in Europa die große EMN02-Studie und die IFM 2009 DFCI-Studie, dass weiterhin ein signifikanter PFS-Vorteil zugunsten des autologen Transplantationsarms herausgearbeitet wurde, wobei Sie natürlich einschränkend sagen müssen, dass dort wieder Patienten bis einschließlich 65 Jahre eingeschlossen waren. Wir haben aus der GMMG sehr gute Daten, auch Subgruppenanalysen von 65 bis 70 Jahren, die uns erlauben – und dann kommen wir zum praktischen Vorgehen – – Präferenziell versucht man, die Patienten immer in klinischen Studien zu behandeln, wenn das nicht möglich ist, erst mal hinsichtlich des biologischen Alters die Transplantierbarkeit zu evaluieren, um dann mit dem Patienten die vorliegende Therapieoption am individuellen Fall zu erörtern und zu einer Empfehlung in den entsprechenden Tumorboards zu kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Professor Scheid, Herrn Professor Einsele, Herrn Professor Wörmann. – Herr Blindzellner, ich habe Sie nicht vergessen, Sie stehen noch auf der Frageliste. Aber das machen wir jetzt durch. – Herr Scheid.

**Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO):** Ich möchte kurz ergänzen, dass wir Patienten Therapien anbieten, aber dass nicht nach Katalog entschieden wird. Wir würden uns die Evidenz anschauen, die wir aus Patienten in Transplantationstudien und Nontransplant-Studien haben und dann überlegen: Passt dieser konkrete Patient am ehesten zu diesem oder jenem Kollektiv, und kann ich die Ergebnisse aus diesen Studien auf den Patienten anwenden und

damit meine Empfehlung vielleicht noch etwas bewerten? Aber letztendlich machen wir ein Behandlungsangebot nach bestem Wissen und Gewissen unter Hinzunahme der verfügbaren Evidenz, aber es ist immer entscheidend, dass es eine Transferleistung auf den konkreten Patienten ist, wo ich versuche, die Vergleichbarkeit zu erarbeiten. – Vielen Dank.

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Ich darf für die andere deutsche Studiengruppe, DSMM, auch kurz berichten. Auch wir hatten eine Studie durchgeführt, in der wir uns speziell mit der Altersgruppe von Patienten 65 bis 70 Jahre mit neu diagnostiziertem Myelom beschäftigt haben. Wir haben in dieser Gruppe gezeigt, dass die Toxizität und das Ansprechen zu den jüngeren Patienten vergleichbar waren. Aber man muss klar sagen: Das sind sicher selektierte Patienten, die in solche Studien eingeschlossen werden. Wenn Sie die Behandlungsrealität in Deutschland anschauen, möchte ich behaupten, dass in der Altersgruppe 65 bis 70 Jahre sicher deutlich weniger als 20 Prozent der Patienten tatsächlich einer Hochdosistherapie zugeführt werden.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht noch die kurze Brücke zu dem, glaube ich, was Herr Blindzellner als Erstes gefragt hatte. Sie hatten auch nicht vom Alter sondern vom Frailty-Score gesprochen. Das war die Arbeit, die Facon in „Leukemia“ publiziert hat, nicht Nature. Nature Publishing-Group ist das. Das gehört zur Publishing Group, aber es war in „Leukemia“. Da ging es genau um diese Frage, dass wir von der Altersgrenze wegkommen in Richtung zu den Scores in Frailty/non Frailty. Eine kurze Ergänzung noch: Die Overall-Survival-Daten waren in der Gruppe nicht reif genug, weil noch nirgendwo der Median erreicht wird. Deshalb ist das bisher nicht ausgewertet worden. Aber im Grunde ist das genau derselbe Punkt: Wir gehen nach Frailty, wir gehen nach den allgemeinen Komorbiditäten, und ich glaube, das ist das, was Herr Scheid eben so beschrieb: Wir machen ein Angebot, wie der Patient sich erlebt und wie wir ihn erleben, würden aber größten Wert darauf legen und ein bisschen stolz darauf sein, dass wir von der scharfen Altersgrenze wegkommen. Das, was Frau Müller etwas suggestiv gefragt hat: Wir würden nicht sagen, wer mit 65,1 Jahren kommt, darf nicht mehr transplantiert werden, wie das vielleicht in anderen Ländern üblich wäre, sondern dass wir uns wirklich nach dem Allgemeinzustand richten dürfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, ist Ihre Frage damit erschöpfend beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, im Prinzip ja. Ich habe das jetzt so mitgenommen, dass Sie das sehr wohl in Studien in Deutschland untersucht haben, was ich sehr gut finde, auch für die Älteren, auch wenn wir jetzt noch nicht so belastbare Ergebnisse haben. Aber wie ich das herausgehört habe, ist es – vor allem Herr Professor Einsele hat sich dazu ausgelassen – ein geringer Anteil der 65- bis 70-Jährigen. Über 70 Jahre habe ich mitgenommen, es ist eher eine Ausnahme, und das sind dann Patienten mit wenig Komorbiditäten. Ich habe das jetzt so unter der Hand herausgehört, dass für Sie sozusagen diese selektierten 65- bis 70-Jährigen, die in der Studie möglicherweise nicht berücksichtigt wurden, dass Sie sozusagen einen Transfer machen von den unter 65-Jährigen zu den 65- bis 70-Jährigen, die wenig Komorbiditäten haben und davon ausgehen, dass die ähnlich ansprechen würden. Ist das so korrekt zusammengefasst?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe den Daumen hoch bei Frau Professor Weisel, ein Nicken bei Herrn Professor Wörmann und keinen Widerspruch bei den sonstigen klinischen Experten. Dann nehmen wir die Zusammenfassung als offensichtlich sachgerecht. Okay? – Immer noch kein Widerspruch. – Herr Blindzellner, nachdem Herr Wörmann Sie bei dem Zitat und bei dem Verweis auf den rechten Weg geführt hat, Sie haben das Wort.

**Herr Blindzellner:** Ich danke Ihnen sehr dafür, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Er hat es auch gelesen.

**Herr Blindzellner:** Dass das auch richtig im Wortprotokoll steht, ist gut. – Ich wollte die Frage noch an die AkdÄ weiterleiten. Sie hatten sich in Ihrer Stellungnahme mit der aSZT-Eignung in der Studie beschäftigt und dass es in der deutschen Versorgung keine klaren Altersgrenzen gibt. Möglicherweise könnten Sie, Herr Spehn oder Herr Ludwig, dazu auch noch etwas sagen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte? – Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich kann das gern übernehmen. – Im Prinzip ist alles, was gesagt werden sollte, gesagt worden. Wir haben diese scharfe Altersgrenze von 65 Jahren auch kritisiert, die dem klinischen Vorgehen nicht mehr in allen Fällen entspricht. Ich denke aber, dass die Aussagen der Vertreter der DGHO von uns genauso gesehen werden. Wir haben aber vielleicht, wenn ich die Gelegenheit habe, noch zwei, drei andere Nachfragen. Zum einen haben wir in der Publikation von Facon die Zahlen zu den Adverse Events nicht ganz verstanden. In, sagen wir, etwas größerer Gruppe mit dem Ld-Arm war es so, dass letztlich 84 Adverse Events aufgetreten sind, im anderen Arm mit 209 Patienten, die die Behandlung beendet haben, 49. Vielleicht kann uns der pharmazeutische Unternehmer dazu noch etwas Klarheit verschaffen. Man würde nicht unbedingt erwarten, dass in der im Prinzip mildereren Therapie mehr Adverse Events aufgetreten sind.

Der zweite Punkt ist, dass wir insgesamt die Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen nach Ende der Studienteilnahme als viel zu kurz erachten, um kumulative Inzidenzen von Adverse Events und anderen Dingen festzustellen. Wir haben, und das wird, glaube ich, unbestreitbar sein, Kritik an diesem offenen Design mit einem doch erhöhten Verzerrungspotenzial, das sich auf die Ergebnisse auswirken könnte. Vielleicht können die drei Punkte noch kurz vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Herr Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag):** Diese Erhebung 30 Tage nach der Therapie ist so im Protokoll vorgesehen. Ich glaube, das Thema hatten wir auch schon häufiger, an die Auswertung halten wir uns. Ich denke, das ergibt sich so aus den Studiendokumenten.

Was den Vergleich der Nebenwirkungen aus der Publikation angeht: Wir haben die Auswertung in dem Dossier auf den Daten, die wir zu dem Datenschnitt bekommen haben, wie wir es für das Dossier machen müssen, in Time-to-Event-Analysen. Gerade weil in den Publikationen diese Analysen nicht gemacht werden, ist es häufig sehr schwer, hier einen Vergleich vorzunehmen. Dann müsste man genau im Detail schauen, aber die Zahlen habe ich jetzt nicht vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sindern. – Herr Ludwig, haben Sie noch eine Nachfrage?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Eine ganz kurze Nachfrage: Was uns auch überrascht hat, war, dass nur 29 Prozent der 298 Kontrollarm-Patienten, die dann Ld beendet haben, in der Folge Daratumumab erhielten. Wir haben nun wirklich beim multiplen Myelom die komfortable Situation, dass wir inzwischen relativ viele Therapieoptionen haben. Deshalb die Frage, warum in der Folgetherapie so wenige mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Wer macht das? Wieder Herr Sindern? Nein, Herr Dr. Fuchs.

**Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag):** Ich fange einmal an. Zu den Zahlen, wie viele eine Folgetherapie bekommen haben: Die Prozentuierung auf die Gesamtstudie oder auf den jeweiligen Arm ist vielleicht nicht ganz so aussagekräftig. Die wichtige Frage sind die Patienten, die einen Progress hatten. Danach haben 84 Prozent der Patienten im Kontrollarm, die einen

Progress hatten, eine Folgetherapie bekommen, darunter auch sehr viele Daratumumab bzw. insgesamt Therapien, die im Kontext sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sindern. – Jetzt nehme ich Herrn Fuchs, dann Frau Weisel als Koautorin der Publikation, die noch eine Anmerkung hat, und dann hat sich Herr Dr. Spehn gemeldet. Also, bitte schön, Herr Dr. Fuchs, Frau Weisel und dann Herr Spehn.

**Herr Dr. Fuchs (Janssen Cilag):** Einfach nur als Ergänzung: Man muss das vielleicht auch historisch sehen, dass zu dem Zeitpunkt, als die Patienten behandelt wurden, was bei Beginn der Studie schon einige Zeit her ist, die Daratumumab-Therapie noch nicht unbedingt in der breiten Fläche in allen Ländern verfügbar war.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Als wir die Daten durchgegangen sind, haben wir das intensiv besprochen. Viele der Patienten waren aus Frankreich, es war eine EFM-Studie oder eine EFM-Initiative, und in Frankreich war Daratumumab offenbar lange nicht verfügbar. So haben die Kollegen also Thierry Facon das da in der Diskussion vorgetragen.

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

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Die Zahl bezieht sich nicht nur auf die Patienten, die progredient waren, sondern auf die Patienten im Kontrollarm, bei denen die Studientherapie abgebrochen worden ist, auch wegen Adverse Events oder wegen Non-Compliance, Entscheidung des Arztes. Das sind dann 298 Patienten, die für eine Folgetherapie infrage kamen, die eine Folgetherapie brauchten, weil die erste Therapie durchgelaufen war. Davon haben 85 eine Daratumumab-Therapie bekommen; das sind 29 Prozent, und das halten wir für zu wenig. Der Überlebensvorteil ist da. Es wäre aber aus unserer Sicht relevant, herauszubekommen, inwieweit das Durchführen einer Daratumumab-Folgetherapie auf die Studienergebnisse einen Einfluss hat, speziell auf das Gesamtüberleben. Das Gesamtüberleben hängt bei dem Myelom, bei dem mehrere verschiedene Therapiesequenzen hintereinander kommen, auch an der Qualität der Folgetherapien. Die 29 Prozent halten wir für erklärungsbedürftig. Es kann gut sein, dass in der Folge mehr Patienten mit monoklonalen Antikörpern behandelt werden. Bei der jetzigen Auswertung erscheint uns das zu wenig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Darf ich noch ein Zweites sagen?

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

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Das betrifft auch die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Die Kontrollgruppe ist Lenalidomid und Dexamethason; das war bei Beginn der Studie eine der Standardtherapien, auch eine der Standardtherapien erster Wahl. 2016 war es schon so, dass das erste Triplett einen Überlebensvorteil gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zeigte. Die Zulassung von VRd, also diesem Triplett mit Bortezomib, erfolgte von der EMA erst 2019. Heute ist in den Leitlinien in Amerika, in europäischen und, ich glaube, in den deutschen Leitlinien der Standard bei Patienten, die sich dafür eignen, eine Triplett-Therapie und nicht eine Doublet-Therapie, wie in dieser Studie durchgeführt. Das Gesamtüberleben ist in der MAIA-Studie deutlich, aber bei der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens könnte auch diese Doublet-Therapie statt eine Triplett-Therapie eine Rolle spielen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Spehn. – Wer möchte vom pU oder von den Klinikern darauf reagieren, oder nehmen Sie das zur Kenntnis? – Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag):** Natürlich ist der Stellenwert von Daratumumab oder von Dreifachkombinationen aufgrund dieser Studien, über die wir jetzt reden, wie MAIA, so auch

in den Leitlinien. Der Stellenwert der Dreifachkombination ergibt sich gerade aus diesen Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sindern. – Herr Professor Scheid.

**Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO):** So wünschenswert ich direkte Vergleiche für den klinischen Alltag finde, so sehr muss man auch hier wieder fokussieren, dass es um die Bewertung eines Arzneimittels in der Wirksamkeit und Verträglichkeit geht. Wenn wir jetzt einen Vergleich Dar-Rd/VRd hätten, dann hätten wir nicht mehr die Rolle von Daratumumab isoliert zu beurteilen, sondern eine Gesamtbetrachtung einer Triplett-Therapie. Ich glaube, hier verwischen wir die Grenzen zwischen der Erforschung eines Medikamentes im klinischen Setting in einer sauber definierten prospektiven Studie, die relativ artifiziell ist und nicht unsere Versorgungsrealität widerspiegelt, und andersherum den Anspruch, den wir haben, dass wir klinische Standards entwickeln und dabei eigentlich bewusst von der Betrachtung von Einzelsubstanzen weggehen, sondern auf die Gesamtbetrachtung von Therapiestrategien. Aber das kann man, glaube ich, jetzt nicht vermischen; hier reden wir über die Betrachtung eines einzelnen Pharmakons in der Wertigkeit der Kontrolle der Myelomkrankung. – Vielen Dank.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** In Ergänzung dazu sei noch gesagt, dass der Rd-Standardarm in dieser Studie mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 34 Monaten in etwa einer der besten Standardarme war, die in dieser Indikation geprüft wurden. Wenn man aus wissenschaftlicher Sicht auf die VRd-Zulassung blickt, ist die akademische US-amerikanische Studie, die das Ganze begründet hat – Sie hatte zwar auch einen Gesamtüberlebensvorteil und einen PFS-Vorteil, aber nur etwa ein Drittel der Patienten eingeschlossen, die der Population der MAIA-Studie entsprachen – eine ganz schwierige Studie von der Population her. Insofern, wie Herr Scheid sagte, sind die Vergleiche sicherlich sehr komplex, wenn nicht gar spekulativ, wenn man sie gegeneinander stellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Gibt es dazu Anmerkungen? – Das sehe ich nicht, keine weiteren Wortmeldungen dazu. – Weitere Fragen, bitte. Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Das ist keine Anmerkung, die sich direkt auf die Nutzenbewertung bezieht, aber ich möchte daran erinnern, dass wir uns angesichts der wirklich rapide steigende Kosten für derartige Therapien in einem sehr unfairen System befinden. Wenn man sich vorstellt, dass in dieser Studie mehr als 90 Prozent der Patienten in Ländern behandelt wurden, bei denen die ökonomische Situation dies gestattete, sehen wir, dass wir bei diesem auch von uns konstatierten Zusatznutzen trotzdem irgendwann mal in die Situation kommen, dass wir nur noch Patienten behandeln, die in ökonomisch relativ stabilen und auch von der Möglichkeit, so etwas zu finanzieren, realisierenden Systemen vorgehen können. Ich finde das auch aus ethischer Sicht ein riesiges Problem, das ich gerne gerade am Beispiel der sehr teuren Medikamente – die Kosten für Lenalidomid, die im letzten Jahrzehnt angefallen sind, kennen wir alle – noch mal darauf hinweisen: Wir bewegen uns immer mehr in eine Therapie, die für wenige Länder in Europa sicherlich geeignet ist und dann auch einen Nutzen bringt, aber wir bewegen uns aufgrund der Kosten in einem insgesamt sehr unfairen europäischen Kontext. Ich denke, das sollte man auch zur Kenntnis nehmen. Es hat, wie gesagt, nichts mit der Nutzenbewertung zu tun, sondern es ist mehr ein ethisches Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Wortmeldungen, bitte! – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich hätte noch zwei Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Also, einmal an die Kliniker etwas allgemeiner die Frage nach dem Stellenwert, die Versorgung, und zwar konkret bezogen auf möglicherweise Subgruppen, die nicht so sehr profitieren, zum Beispiel Hochrisikomerkmale, Hochrisikozytogenetik.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Das war die erste Frage. Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? Winken Sie einfach. Jetzt sehe ich Sie teilweise vor mir. Es winkt aber keiner. – Ah ja, Herr Scheid hat gewunken. Bitte schön, Herr Professor.

**Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO):** Herr Einsele hat gewunken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so, Herr Einsele. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Es gibt eine Subgruppenanalyse, in der man sich speziell mit den Hochrisikopatienten beschäftigt hat und in der gezeigt werden konnte, dass durch die Zugabe von Daratumumab zu Rd die Hochrisikopatienten in gleichem Umfang profitieren wie die Standardrisikopatienten. Allerdings hat die Zugabe von Daratumumab zu Rd sozusagen nicht den ungünstigen prognostischen Parameter Hochrisikozytogenetik aufheben können. Das heißt, man sieht eine Verbesserung des Ansprechens, man sieht eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, aber man kann durch die Zugabe von Daratumumab Hochrisikopatienten nicht zu Standardrisikopatienten machen.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Dem ist nichts mehr hinzuzufügen, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann haben wir das. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet? Erster Teil der Frage.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, im Prinzip ja, zu den Hochrisikopatienten. Mich interessierte auch noch der Stellenwert, den Sie in der Versorgung sehen, gerade im Vergleich zu anderen Alternativen in dieser speziellen Patientengruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Scheid.

**Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO):** Sehr gerne. – Also, ich sehe einen sehr hohen Stellenwert, weil es eine sehr einfache Therapie ist, die über lange Zeit, teilweise über viele Jahre, durchgehalten werden kann. Weil das Daratumumab heute subkutan verabreicht werden kann, ist die Belastung des Patienten deutlich geringer als früher. Wir haben viele Patienten, die wirklich alle vier Wochen eine Subkutanspritze als eine Antikörpererhaltungstherapie bekommen. Da sehe ich den ganz großen Stellenwert, dass wir hier eine sehr einfache Therapie in der Kombination aus Tabletten und einer Subkutanspritze haben, dass gerade die Patienten, die Schwierigkeiten haben, sich einer intensiveren Therapie zu stellen, die nicht stationär aufgenommen werden wollen, die also eine sanftere begleitende Therapie ihres Myeloms wünschen, sehr gut über viele Jahre mit diesem speziellen Dreifachkonzept versorgt werden können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. – Frau Holtkamp, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank. – Die von Herrn Professor Ludwig angesprochene ethische Problematik zu den Kosten blende ich jetzt mal aus. Das ist sicherlich ein wichtiger Punkt, aber er steht hier nicht zur Diskussion.

Dann zu meiner zweiten Frage; die sich auf den Punkt zu den Zweitneoplasien bezieht, der kurz in der DGHO-Stellungnahme angesprochen war. Wie sehen Sie das? Sehen Sie tatsächlich ein Risiko, das sich da abzeichnet, und hat das etwas mit dem Medikament Daratumumab zu tun, oder liegt das vielleicht eher an dem Lenalidomid, bei dem das auch diskutiert wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Professor Scheid und dann Frau Professor Weisel.

**Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO):** Ich habe Herrn Wörmann die Hand heben sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann nehmen wir Herrn Wörmann als Ersten.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben den Satz mit hineingenommen, weil er in den Studien regelmäßig diskutiert wird. Wir können das nicht dem Daratumumab zuordnen. So ist es in der Publikation, glaube ich, ziemlich klar ausgedrückt worden. Wir haben auch das Thema, dass wir ältere Patienten haben und wir eine längere Überlebenszeit in einer Gruppe haben. Also ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine sekundäre Neoplasie auftritt, alleine möglicherweise dadurch bedingt. Trotzdem: Da wir das für ein großes Thema halten und das seit über zehn Jahren beim Lenalidomid diskutiert haben, fanden wir es korrekt, dass wir es auch in die Stellungnahme aufgenommen haben, allerdings nichts, was im Moment die Verordnung beeinflusst und wahrscheinlich auch nicht die Nutzenbewertung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich um 38 Herrn Scheid und um 40 Frau Weisel. Herr Scheid, Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO):** Nein, keine Ergänzung meinerseits. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Nur noch ergänzend zu Herrn Wörmann: 44 Prozent der Patienten in der Studie MAIA waren 75 Jahre oder älter, sodass man hier letztlich mit einem deutlichen Sekundärneoplasierisiko rechnen musste, aber, wie Herr Wörmann schon sagte, dass das der Population, der langen Beobachtung zugerechnet wurde und wir das der Vollständigkeit halber aufgenommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Frau Holtkamp, okay?

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe niemanden mehr. – Gut. Dann würde ich Ihnen, Herr Sindern – ich vermute, Sie machen es –, noch mal kurz das Wort zum Resümee der letzten 42 Minuten geben – Bitte schön, Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag):** Vielen Dank. Das mache ich gerne. – Wir hatten am Anfang vor allen Dingen das Thema der Frage der Eignung für eine Stammzelltransplantation. Wir haben uns dieses Thema im Dossier, auch in der vorherigen Nutzenbewertung, intensiv angesehen. Man sieht, dass oberhalb von 70 Jahren eine Stammzelltransplantation selten ist. Ich glaube, das war auch Thema eben, dieses Alter zwischen 65 und 70. Hierzu haben wir den Vergleich, dass das Thema Zielpopulation in der Analyse genannt worden ist mit der Gesamtpopulation. Hier sieht man, dass die Effekte gleich sind, konsistent sind. Das war auch schon so Gegenstand im ersten Verfahren in den Tragenden Gründen.

Ein zweites Thema waren die Folgetherapien. Verschiedene Zahlen wurden genannt, auch die Facon-Studie. Ich glaube, daraus geht hervor, dass sowohl die Therapien, die eingesetzt werden, aber auch die Regime zum Versorgungsstandard vergleichbar sind. Bei den Patienten – ich sagte es –, die einen Progress hatten, waren es 84 Prozent, die eine Folgetherapie erhalten haben. Im gesamten Kontrollarm waren es 51 Prozent. Ich denke, das zeigt, dass bei der Bewertung des Gesamtüberlebens auch dies mit untersucht wird.

Daher denken wir, dass der Zusatznutzen ein beträchtlicher ist, der sich aus der Neubewertung auf der Grundlage eines Unterschieds im Gesamtüberleben ergibt. Das ist auch ein Endpunkt, der mit einer geringen Verzerrung verbunden ist, woraus sich aus unserer Sicht der Hinweis ableitet. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an die klinischen Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden in unsere Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden

ist. Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen restlichen Montag. – Wir machen weiter um 12 Uhr mit Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:45 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**

**Vorgang: 2019-B-097 Daratumumab**

Stand: Juni 2019

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

### Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason

zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms; Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation NICHT geeignet sind.

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt.</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V): – Daratumumab in Kombination Bortezomib, Melphalan und Prednison, Beschluss vom 21.03.2019
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Daratumumab	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell-transplantation nicht geeignet sind.
<b>Chemotherapien</b>	
Bendamustin L01AA09 Bendamustin Kabi	Primärtherapie bei multiplen Myelom (Durie-Salmon-Stadium II mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten im Alter über 65 Jahren, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt und die zum Zeitpunkt der Diagnose eine klinische Neuropathie aufweisen, die die Anwendung von Thalidomid oder Bortezomib-haltigen Regimen ausschließt.
Carmustin L01AD01 Carmubris®	CARMUBRIS ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: [...] Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] – Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] – Fortgeschrittenes multiples Myelom Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom (Plasmozytom)
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] – multiplen Myelom
<b>Weitere antineoplastische Arzneimittel</b>	
Bortezomib L01XX32 Velcade®	VELCADE ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. [...]

Daratumumab L01XC24 Darzalex®	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. [...]
Lenalidomid L04AX04 Revlimid®	Multiples Myelom Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation. Revlimid als Kombinationstherapie mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind. [...]
Thalidomid L04AX02 Thalidomide Celgene	Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von $\geq 65$ Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.
<b>Immunstimulanzen</b>	
Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA®	Multiples Myelom 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. [...]
<b>Glucocorticoide</b>	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	Onkologie Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von Zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	Hämatologie/Onkologie: [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin®	Hämatologie/Onkologie: [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...]

	<p>– Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.</p>
--	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2019-B-097 (Daratumumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 6. Juni 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	7
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	22
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	33
Referenzen .....	35

## **Abkürzungsverzeichnis**

AE	Adverse events
ASCT	autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CI	Confidence Interval
CON	Consolidation
CR	Complete Response
Cy-Dex	cyclophosphamide plus dexamethasone
DAHTA	DAHTA-Datenbank
EFS	Event free survival
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GvHD	graft-versus-host disease
HDT	High dose therapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LEN	Lenalidomide
MM	Multiples Myelom
MRD	Minimal Residual Disease
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
nCR	Near Complete Response
NDMM	Newly diagnosed multiple myeloma
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Overall response rate
OS	Overall Survival
PAD	bortezomib, adriamycin and dexamethasone

PFS	Progression Free Survival
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative Risk
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPM	secondary primary malignancy
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to progression
VBMCP- VBAD-B	doxorubicin, dexamethasone/bortezomib
VCD	Bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone
VDCR	bortezomib, dexamethasone and lenalidomide
VGPR	very good partial response
VTD	bortezomib/thalidomide/dexamethasone
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Indikation lt. Beratungsanforderung: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Indikation für die Synopse: Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *multiples Myelom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.05.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 569 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 12 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte**

---

#### **G-BA, 2019 [5].**

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) vom 22. März 2019.

#### **Anwendungsgebiet**

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.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Scott K et al., 2016 [11].**

Bortezomib for the treatment of multiple myeloma

### **Fragestellung**

We assessed the effects of bortezomib treatment in comparison to other therapies, different doses, treatment administration and schedules of bortezomib, on overall survival (OS), progression free survival (PFS), response rate (RR), health-related quality of life (HRQoL), adverse events (AE) and treatment-related death (TRD).

### **Methodik**

#### Population:

- Patients of any age, gender or ethnic origin and with any diagnosis of multiple myeloma. We included patients who were either newly diagnosed (had received no prior therapy) or patients with relapsed disease. We also included patients who were considered to be either transplant eligible or ineligible. Patient eligibility for stem cell transplant is determined primarily by age, as well as performance status, frailty, and presence of comorbidities. We did not define transplant eligibility for this review and therefore selected studies that included all types of patients.

#### Intervention/Komparator:

We included RCTs that investigated the following comparisons.

- Bortezomib versus no bortezomib with the same background therapy in each arm
- Bortezomib versus no bortezomib with different background therapy in each arm or compared to other agent(s)
- Bortezomib dose comparisons and comparisons of different treatment administrations and schedules

#### Endpunkte:

- Overall survival (OS), PFS, ORR, PRR, TTP, CRR, AE, HRQoL

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and EMBASE (till 27 January 2016)

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

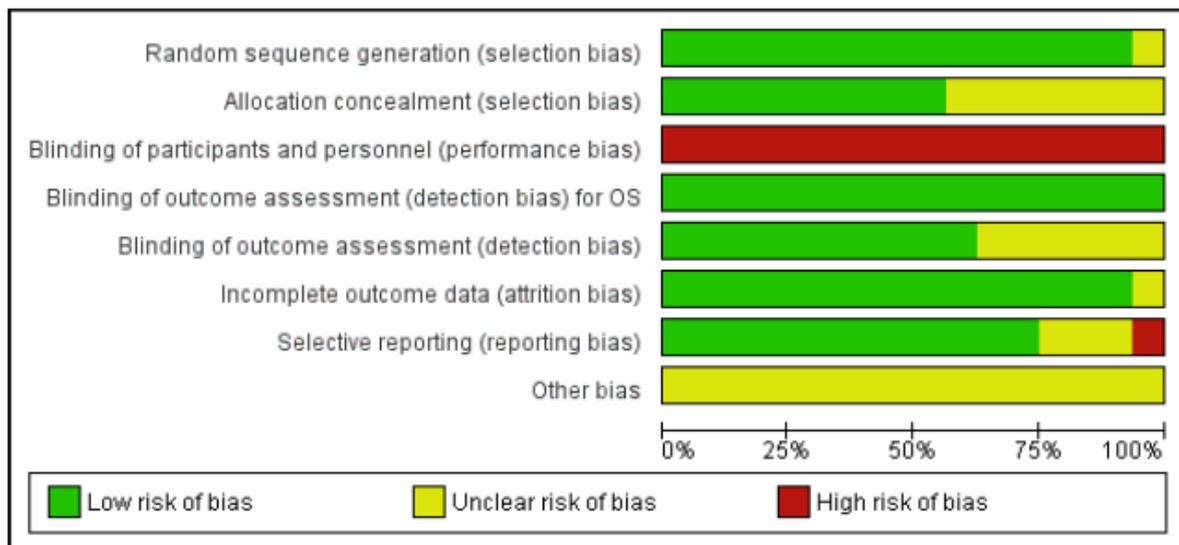
### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 relevant RCTs involving 5626 patients and included 12 trials
- All trials were randomised and open-label studies. Two trials were published in abstract form and therefore we were unable to assess potential risk of bias in full.

Qualität der Studien:

**Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.**



Studienergebnisse:

- There is moderate-quality evidence that bortezomib prolongs OS (four studies, 1586 patients; Peto OR 0.77, 95% CI 0.65 to 0.92) and PFS (five studies, 1855 patients; Peto OR 0.65, 95% CI 0.57 to 0.74) from analysing trials of bortezomib versus no bortezomib with the same background therapy in each arm.
- There is high-quality evidence that bortezomib prolongs OS (five studies, 2532 patients; Peto OR 0.76, 95% CI 0.67 to 0.88) but low-quality evidence for PFS (four studies, 2489 patients; Peto OR 0.67, 95% CI 0.61 to 0.75) from analysing trials of bortezomib versus no bortezomib with different background therapy in each arm or compared to other agent(s).
- We identified four trials in the meta-analysis that measured time to progression (TTP) and were able to extract and analyse PFS data for three of the studies, while in the case of one study, we included TTP data as PFS data were not available. We therefore did not analyse TTP separately in this review.
- Patients treated with bortezomib have increased risk of thrombocytopenia, neutropenia, gastro-intestinal toxicities, peripheral neuropathy, infection and fatigue with the quality of evidence highly variable.
- There is high-quality evidence for increased risk of cardiac disorders from analysing trials of bortezomib versus no bortezomib with different background therapy in each arm or versus other agents.
- The risk of TRD in either comparison group analysed is uncertain due to the low quality of the evidence.
- Only four trials analysed HRQoL and the data could not be meta-analysed.

#### Subgroup analysis - disease setting

- We considered three subgroups for myeloma disease setting: transplant eligible, transplant ineligible and relapsed/refractory disease and included 11 trials in this subgroup analysis (we did not include the All India Institute Study as the disease setting was unclear).
  - For OS, a statistically significant benefit with bortezomib treatment was observed in all groups, with the smallest benefit observed in the transplant eligible group. Considering this group alone, the benefit was not statistically significant with a Peto odds ratio (OR) of 0.86 (95% CI 0.73 to 1.02) (Analysis 2.1). For PFS, the observed benefit for bortezomib was lower in the transplant eligible group than the other two groups but still statistically significant (Analysis 2.2). There was evidence of heterogeneity between subgroups for PFS ( $P = 0.002$ ,  $I^2 = 84.5\%$ ).

#### Subgroup analysis - therapy setting

- We considered three subgroups for myeloma therapy setting: induction, consolidation and maintenance and included six trials in the subgroup analysis for therapy setting.
  - A statistically significant benefit for bortezomib was observed in all outcomes and subgroups except for OS following consolidation therapy. Heterogeneity tests between subgroups were non-significant for all outcomes.

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

Patients receiving bortezomib had better response rates, longer time without progression and appeared to live longer compared to those not receiving bortezomib, however patients receiving bortezomib experienced more side effects. Other proteasome inhibitor drugs have also been developed, therefore further research should focus on whether these newer drugs provide additional benefits and fewer side effects than bortezomib. More studies on health-related quality of life are also needed.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Al-Ani Fet al., 2017 [1].**

Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review

#### **Fragestellung**

to compare the efficacy of post-ASCT consolidation plus lenalidomide maintenance (CON+LEN) vs lenalidomide maintenance alone (LEN alone) in NDMM.

#### **Methodik**

##### Population:

- adult patients with NDMM treated with ASCT

##### Intervention/Komparator:

- LEN maintenance following transplant with or without post-transplant consolidation or LEN maintenance alone

##### Endpunkte:

- PFS, OS, CR, MRD, adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- a systematic literature search to identify potential studies in MEDLINE (1946 to 2015), EMBASE (1946 to 2015), CENTRAL (1946 to 2015) using an OVID interface (1946 to 2015). The search was conducted in April 2016 and updated in May 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological quality of the selected single arm phase II studies was assessed according to Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale.

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen studies were included with 2275 participants with NDMM treated with ASCT and lenalidomide maintenance

##### Qualität der Studien:

- Overall, the risk of bias for the included RCT was low. However, it is noteworthy to state that the adequate sequence generation, allocation concealment and blinding of participants were unclear in most RCTs. The methodological quality of single arm phase II studies was good in regards to representativeness of exposed cohort and adequacy of follow-up. Nevertheless, overall, the missing information in the 7 included abstracts hampers proper assessment of studies' quality.

##### Studienergebnisse:

- Two groups were identified: CON+LEN group (n = 1102) and LEN alone group (n = 1173).

- No statistically significant difference in the complete response rate between the two groups.
- Interestingly, we found that very good partial response or better rate is around 1.5-fold significantly higher in the CON+LEN group compared to LEN alone group [RR: 1.46; 95% CI: 1.25-1.70;  $P < .0001$ ].
- No significant difference between the two groups regarding PFS and OS at 3-4 years follow-up.
- The risk of secondary primary malignancy (SPM) was also similar between the two groups. Data on adverse events were limited.

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

We acknowledge that the data we are presenting in this systematic review are still immature, as the included studies report on 3 to 4 years of follow-up only. It is still too soon for anyone to draw any firm conclusion about the usefulness of consolidation therapy post-transplant. Overall, our analysis demonstrated deepening of the responses with consolidation, but this did not translate into improved PFS and OS; however, the benefit of depth of response was not confirmed by MRD negativity due insufficient data. The risk of toxicities associated with additional consolidation therapy should also be considered. Future studies on post-transplant consolidation should highlight the MRD and survival endpoints, as well as the risk stratification for potential individualized decisions on consolidation treatment.

---

### **Liu X et al., 2017 [6].**

Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials.

#### **Fragestellung**

to evaluate the efficacy and clinical outcome of initial therapies for elderly patients with multiple myeloma (MM).

#### **Methodik**

##### Population:

- elderly patients with newly diagnosed MM who were unsuitable for HDT.

##### Intervention/Komparator

- initial therapy for MM patients

##### Endpunkte:

- CR/nCR, ORR, PFS and OS

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library and the Science Citation Index as well as relevant websites until 2015

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs containing 7,235 participants and 17 treatments.

### Charakteristika der Population:

- 

### Qualität der Studien:

- Jadad Scale: maximal score for an included study was 5 and studies were classified on the basis of quality as high (score: 3–5) versus low (score: 0–2).
  -

### Studienergebnisse:

- As compared to the classic melphalan plus prednisone (MP) regimen, the majority of other initial regimens showed higher rates of complete response/near complete response, overall response rate (ORR) and better PFS as well as OS
  - These four outcomes favored the two lenalidomide plus dexamethasone regimens (continuous lenalidomide and 18 cycles of lenalidomide plus dexamethasone), especially continuous lenalidomide plus dexamethasone regimen, over the majority of other regimens including the two established standard treatments (MP plus thalidomide or bortezomib) for elderly patients with newly diagnosed MM.

## **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our NMA demonstrated that the two lenalidomide plus dexamethasone initial treatments (18 cycles of lenalidomide plus dexamethasone and continuous lenalidomide plus dexamethasone), especially the continuous lenalidomide plus dexamethasone, resulted in better efficacy and prognosis for the elderly patients with MM.

---

## **Liu Xet al., 2015 [7].**

Bortezomib-based vs non-bortezomib-based post-transplantation treatment in multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis of Phase III randomized controlled trials.

### **Fragestellung**

to evaluate the efficacy and safety of bortezomib-based vs non-bortezomib-based post-transplantation therapy in patients with multiple myeloma.

### **Methodik**

#### Population:

- the participants were patients with newly diagnosed MM of any stage and who had been treated with induction chemotherapies followed by ASCT.

#### Intervention:

- bortezomib-containing regimens

Komparator:

- placebo or other non-bortezomib-containing regimens

Endpunkte:

- PFS/EFS (event-free survival), OS as well as response rate of CR/nCR, VGPR (very good partial response), and PR (partial response), adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Library and the Science Citation Index, and other relevant websites until 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three randomized controlled trials comprising 1,518 participants.

Qualität der Studien:

- the maximal score for an included study was 5 and studies were classified on the basis of quality as high (score: 3–5) vs low (score: 0–2).

Studienergebnisse:

- ORR:
  - The adjusted pooled OR for overall response rate (CR/nCR+VGPR+PR) was 1.85 (95% CI: 1.29–2.64), and the pooled ORs for consolidation and maintenance therapy studies were 1.63 (95% CI: 0.81–3.82) and 1.93 (95% CI: 1.28–2.92), respectively.
  - Moreover, from the cumulative forest plot, OR has an increasing trend as consolidation studies are added. Pooled OR from cumulative analysis of consolidation therapy was 1.63 (95% CI: 0.81–3.82), and no significant difference was found. After adding the maintenance treatment study conducted by Pieter Sonneveld, the OR was larger than 1 (OR =1.85, 95% CI: 1.29–2.64).
  - On the other hand, our integrate analysis demonstrated that the rate of CR/nCR in bortezomib-based groups was significantly higher than that in non-bortezomib-based groups (53.0% vs 39.8%, *P*,0.001), and the pooled OR for the rates of CR/nCR was 1.75 (95% CI: 1.42–2.15), and the pooled ORs for consolidation and maintenance therapy studies were 1.62 (95% CI: 1.18–2.22) and 1.86 (95% CI: 1.40–2.46), respectively. Meanwhile, the cumulative meta-analysis indicated that the beneficial effect of bortezomib-based post-transplantation treatment was more obvious when it was administrated as maintenance treatment with more narrow confidence interval (OR =1.75, 95% CI: 1.42–2.15 vs OR =1.62, 95% CI: 1.18–2.22).
- PFS:
  - All the included three trials reported PFS, and the pooled HR for PFS shown in Figure 3A was 0.73 (95% CI: 0.67–0.81), indicating that there was a 27% reduction in the risk of disease progression or death with bortezomib-based therapy after ASCT.

- Moreover, the pooled ORs for consolidation and maintenance therapy studies were 0.73 (95% CI: 0.65–0.81) and 0.75 (95% CI: 0.63–0.90), respectively. Meanwhile, pooled HR from the cumulative meta-analysis for PFS confirmed the beneficial effect of bortezomib-based over non-bortezomib-based post-transplantation therapy.
- OS:
  - All the three trials reported 3-year OS, and all the trials claimed that there was no statistical difference between experimental and control groups, which is consistent with our traditional and cumulative meta-analysis (HR for 3-year OS was 0.78, 95% CI: 0.57–1.06,  $P=0.90$ )
  - The pooled HRs for consolidation and maintenance therapy studies were 0.81 (95% CI: 0.53–1.25) and 0.75 (95% CI: 0.48–1.16), respectively.
- Adverse events:
  - Incidence rates of overall adverse events and grade 3 and 4 peripheral neuropathy were similar in the bortezomib-based groups and the non-bortezomib-based groups ( $P=0.12$  and  $P=0.41$ , respectively).

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

In conclusion, post-transplantation therapy (especially maintenance therapy) with bortezomib-based regimen contributes to improved response rate and PFS with a favorable safety profile. However, prolonged follow-up period is required to confirm the beneficial effect of bortezomib-based post-transplantation therapy conferred on OS.

---

#### **Weisel et al., 2017 [12].**

A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation

#### **Fragestellung**

to evaluate the relative efficacy of Rd versus other regimens on survival endpoints in previously untreated MM patients ineligible for ASCT.

#### **Methodik**

##### Population:

- adult MM patients aged 65 years or older or not eligible for stem cell transplantation

##### Intervention:

- lenalidomide, thalidomide, bortezomib, bendamustine, or interferon, as monotherapy or part of a combination therapy, or MP combination treatment

##### Komparator:

- placebo, any of the above-listed interventions at a different dose or duration, or any other active drug provided as monotherapy or as part of a combination therapy

##### Endpunkte:

- PFS, OS, and safety (grade 3/4 adverse events [AEs], serious adverse events [SAEs], and discontinuations due to AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- between January 2013 and June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 (15 presented in full publications, and one presented in a conference abstract).
- Two additional publications were identified for inclusion through manual searches of conference abstracts, for a total of 18 publications reporting on 17 trials.
- A further two publications were identified providing safety data not available in the principal publications.

Charakteristika der Population:

**Table 2.** Summary of baseline patient characteristics from the primary analysis network.

Study	Treatment	N	Age, median (range)	ISS Stage III, n (%)
MM-020 (FIRST) [5,21]	Rd	535	73 (44–91)	216 (40.4)
	MPT	547	73 (51–92)	224 (41)
IFM 99/06 [16]	MP	196	(65–75)	54 (27.6)
	MPT	125	(65–75)	32 (25.6)
IFM 01/01 [17,37]	MP	116	(75–89)	NR
	MPT	113	(75–89)	NR
VISTA [30]	MP	338	71 (48–91)	115 (34)
	VMP	344	71 (57–90)	119 (34.9)
Sacchi et al. [18]	MP	54	79 (68–88)	16 (29.6)
	MPT	64	76 (66–89)	14 (21.9)

ISS: international staging system; NR: not reported; MP: melphalan and prednisone; MPT: melphalan, prednisone, and thalidomide; VMP: bortezomib, melphalan and prednisone.

Qualität der Studien:

- Overall, included trials presented minimal risk of bias.

Studienergebnisse:

- Primary analysis network: The primary analysis network was composed of five trials evaluating Rd, VMP, MP and MPT. Comparisons were evaluated using Rd as the reference treatment.
  - Analyses of OS using fixed effects NMA models documented a significantly lower risk of death with Rd treatment until progression compared to all tested treatment regimens (HRs [95% credible interval (CrI)]: VMP, 0.66 [0.46–0.93]; MPT, 0.75 [0.62–0.90]; MP, 0.46 [0.34–0.60]).
  - Similarly, a fixed effects analysis of PFS results showed a significantly lower risk of progression or death with Rd treatment until progression compared to all tested treatment regimens (HR [95% CrI]: VMP, 0.70 [0.49–0.99], MPT, 0.69 [0.59–0.80]; MP, 0.39 [0.31–0.50])

- Of note, the HRs and CIs for MPT and VMP substantially overlapped for both OS and PFS evaluations, suggesting little difference between these regimens, although direct comparisons were not made.
- Sensitivity analyses:
  - A sensitivity analysis was conducted on a broader network of 11 trials to evaluate the effect of combining all trials that evaluated MPT and MPT-T treatments as well as any study comparator with a one- to two-degree linkage to either of these treatments in the network. This analysis added six trials to the primary analysis, including five arms assessing MPT-T, one assessing MPR, and two assessing MPR-R.
  - The sensitivity analysis for OS indicated a higher level of heterogeneity, as the CIs were somewhat wider compared with the primary network analysis, although all HR values significantly favored Rd. This analysis showed a significantly lower risk of death with Rd dosed until progression compared with all other investigated interventions, including MP, MPT, MPR, MPR-R, MPT-T, and VMP (HR [95% CI]): MP 0.46 [0.34–0.60]; MPT 0.75 [0.62–0.90]; MPR 0.38 [0.23–0.60]; MPR-R 0.47 [0.31–0.71]; MPT-T: 0.46 [0.33–0.64]; VMP 0.66 [0.46–0.93].
  - In terms of PFS, the sensitivity analysis also showed that all HR values significantly favored Rd, including MP, MPT, MPR, MPR-R, MPT-T, and VMP (HR [95% CI]): MP 0.39 [0.31–0.50]; MPT 0.69 [0.59–0.80]; MPR 0.39 [0.26–0.58]; MPR-R 0.64 [0.46–0.89]; MPT-T: 0.60 [0.45–0.79]; VMP 0.70 [0.49–0.99].
- An additional sensitivity analysis was conducted evaluating all 17 trials identified from the systematic literature search. This analysis demonstrated a statistically significant lower risk of death with Rd treatment until progression compared to all thalidomide- or bortezomib-based regimens, regardless of treatment duration (data not shown).

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

Study Group [Reference]	Comparison (N patients)	OS HR (95% CI)	PFS HR (95% CI)
<i>Primary analysis</i>			
MM-020 (FIRST) [5,21]	Rd (535) versus MPT (547)	0.75 (0.62–0.90)	0.69 (0.59–0.80)
IFM 99/06 [16]	MPT (125) versus MP (196)	0.59 (0.46–0.81)	0.51 (0.39–0.66)
IFM 01/01 [17,37]	MPT (113) versus MP (116)	0.68 (0.48–0.96) <sup>a</sup>	0.62 (0.47–0.82) <sup>a</sup>
VISTA [30]	VMP (344) versus MP (338)	0.70 (0.57–0.85)	0.56 (0.43–0.72)
Sacchi et al., 2011 [18]	MPT (64) versus MP (54)	0.42 (0.18–0.98) <sup>a</sup>	0.67 (0.38–1.18) <sup>b</sup>
<i>Additional studies in sensitivity analysis</i>			
TMSG [22,37]	MPT-T (58) versus MP (57)	0.86 (0.46–1.60) <sup>d</sup>	0.70 (0.42–1.17) <sup>d</sup>
GIMEMA [26,37]	MPT-T (167) versus MP (164)	1.04 (0.76–1.44)	0.63 (0.48–0.81)
MM-015 [28]	MPR (153) versus MPR-R (152)	1.27 (0.85–1.89) <sup>a</sup>	2.04 (1.43–2.94) <sup>a</sup>
	MP (154) versus MPR-R (152)	1.05 (0.69–1.60) <sup>a</sup>	2.50 (1.75–3.57) <sup>a</sup>
EIA06 [34]	MPT-T (154) versus MPR-R (152)	1.00 (0.67–1.50) <sup>c</sup>	0.84 (0.64–1.09)
NMSG [32,37]	MPT-T (182) versus MP (175)	1.12 (0.85–1.47) <sup>d</sup>	0.89 (0.70–1.13) <sup>d</sup>
HOVON 49 [33,37]	MPT-T (165) versus MP (168)	0.84 (0.61–1.16) <sup>b</sup>	0.54 (0.38–0.76) <sup>b</sup>
<i>Additional studies in full sensitivity analysis</i>			
IFM 95/01 [23]	MD (118) versus MP (122) D (127) versus MP (122) D-IFN (121) versus MP (122)	0.85 (0.62–1.17) <sup>b</sup> 1.14 (0.84–1.55) <sup>b</sup> 1.10 (0.80–1.50) <sup>b</sup>	0.86 (0.65–1.13) <sup>b</sup> 1.70 (1.30–2.22) <sup>b</sup> 1.46 (1.12–1.92) <sup>b</sup>
GEM05 [24]	VMP (130) versus VTP (130)	1.20 (0.60–2.40)	1.20 (0.90–1.70)
MRC Myeloma IX [25]	MP (423) versus CTD (426)	0.89 (0.74–1.08)	0.82 (0.70–0.96)
Palumbo et al. [27]	VMPT + VT (254) versus VMP (257)	0.70 (0.52–0.92)	0.58 (0.47–0.71)
Palumbo et al. [29]	MPR/CPR (430) versus Rd (211)	0.93 (0.60–1.41)	0.86 (0.66–1.12)
San Miguel et al. [31]	VMP + S (52) versus VMP (54)	1.00 (0.33–3.00) <sup>c</sup>	1.00 (0.58–1.75) <sup>b</sup>

CTD: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone; D: dexamethasone; D-IFN: dexamethasone and interferon; MP: melphalan and prednisone; MPR/CPR: melphalan, prednisone, and lenalidomide or cyclophosphamide, prednisone, and lenalidomide; MPT: melphalan, prednisone, and thalidomide; MPT + T: melphalan, prednisone, and continuous thalidomide; MPR: melphalan, prednisone, and lenalidomide; MPR + R: melphalan, prednisone, and continuous lenalidomide; Rd: lenalidomide and dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, and prednisone; VMP + S: bortezomib, melphalan, prednisone, and siltuximab; VMPT + VT: melphalan, prednisone, and continuous bortezomib and thalidomide; VTP: bortezomib, thalidomide, prednisone.

<sup>a</sup>Confidence interval estimated from *p* value.

<sup>b</sup>Hazard ratio and confidence interval estimated from the Kaplan–Meier curve.

<sup>c</sup>Hazard ratio and confidence interval estimated from number of deaths and survival rate.

<sup>d</sup>Data obtained from meta-analysis [37].

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In this analysis, Rd was associated with a significant PFS and survival advantage versus other first-line treatments (VMP, MPT, MP), challenging the role of alkylators in this setting.

---

### Blommestein et al., 2019 [3].

Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis.

#### Fragestellung

a network meta-analysis for NTE MM patients that synthesizes direct and indirect evidence and enables a comparison of all treatments.

#### Methodik

##### Population:

- newly diagnosed adult patients with MM

##### Intervention/Komparator:

- all treatment options for NTE NDMM (siehe Ergebnisteil)

##### Endpunkte:

- OS, PFS

##### Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE®, MEDLINE®, MEDLINE®-in-Process and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for January 1999 to March 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 RCTs: These 24 RCTs included 21 treatment options: 1) Dexamethasone (D), 2) Dexamethasone-Interferon alpha (DI), 3) Melphalan 100 (M100), 4) Melphalan-Dexamethasone (MD), 5) Melphalan-Prednisone (MP), 6) Thalidomide-Dexamethasone (TD), 7) Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexamethasone (CTD), 8) Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexamethasone (attenuated) [CTD(a)], 9) Melphalan-Prednisone-Thalidomide/Melphalan-Prednisone-Thalidomide and Thalidomide maintenance (MPT/MPT-T), 10) Bortezomib-Dexamethasone (VD), 11) Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD), 12) Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP), 13) Bortezomib-Thalidomide-Prednisone (VTP), 14) Bortezomib-Melphalan- Prednisone-Thalidomide and Bortezomib-Thalidomide (VMPTVT), 15) Cyclophosphamide-Prednisone-Lenalidomide (CPR), 16) Lenalidomide-Dexamethasone (Rd), 17) 18 cycles Lenalidomide-Dexamethasone (Rd18), 18) Melphalan-Prednisone-Lenalidomide (MPR), 19) Melphalan-Prednisone-Lenalidomide and Lenalidomide maintenance (MPR-R), 20) Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone (VRd), 21) Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednisone (DaraVMP).

Charakteristika der Population:

- Most trials (21 out of 24) investigated iMID-based regimens (thalidomide or lenalidomide). Since MP has been the standard treatment for decades, MP was the comparator in 12 trials.
- PFS was the primary end point for 13 trials. The median age of the patient population was reported by most trials and ranged from 64 to 79 years. While some trials included patients aged <65 years, either because of choosing broader age limits or because of including patients who were not eligible for SCT independent of age, most trials only included patients aged ≥65 years.

Qualität der Studien:

Author	Year	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessors: efficacy (detection bias)	Blinding of outcome assessors: safety (detection bias)	Incomplete outcome data: efficacy (attrition bias)	Incomplete outcome data: safety (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Facon	2006	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	High risk
Facon	2007	Low risk	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Unclear	High risk
Morgan	2013	Low risk	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk

Rajkumar	2008	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk
Ludwig	2009	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Palumbo	2008	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Unclear	High risk
Hulin	2009	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Waage	2010	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk
Beksac	2010	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk
Wijermans	2010	Low risk	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	High risk
Sacchi	2011	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk
Hungria	2016	Low risk	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	High risk
San Miguel	2008	Low risk	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Mateos	2014	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Niesvizky	2015	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Palumbo	2014	Low risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Zonder	2011	Low risk	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	High risk
Benboubkher	2014	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Zweegman	2016	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk
Stewart	2015	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Magarotto	2016	Low risk	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk
Palumbo	2012	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
Durie	2017	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	High risk
Mateos	2018	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk

### Studienergebnisse:

- All first-line NTE NDMM treatment options were better compared to the reference treatment dexamethasone (i.e. reducing the risk of progression or death compared to dexamethasone). HRs ranged between 0.19-0.90; however, not all treatments were statistically significantly different from dexamethasone, because of wide 95% CIs.
- DaraVMP and VMPT-VT were identified as the most effective treatment options as they had the highest and almost similar P-scores (i.e. a 96% and 93% certainty that this treatment is better than another treatment, averaged over all competing treatments) and most favorable relative treatment effects compared to dexamethasone (i.e. HR: 0.19, 95%CI: 0.08-0.45 and HR 0.22, 95%CI: 0.10-0.51 for DaraVMP and VMPT-VT, respectively).
- The HRs and 95% CIs for currently recommended treatments, VRd, VMP and Rd compared to dexamethasone, were 0.31 (95%CI: 0.16-0.59), 0.39 (95%CI: 0.20-0.75), and 0.44 (95%CI: 0.29-0.65), respectively. Selecting MPT as a reference treatment does not change the hierarchy of the treatments as the P-score values do not change if one considers a different reference treatment. Compared to MPT, only DaraVMP had a statistically lower HR for PFS (HR 0.41, 95%CI: 0.19-0.91;  $P < 0.05$ ).

### Scenario analysis network meta-analysis

- In order to rule out that grouping of MPT and MPT-T would affect the outcome of the analysis, we performed a scenario in which we grouped IFM 01/01, IFM 99/06 and Sacchi et al. 2011, as MPT and GIMEMA, HOVON49, TMSG and NMSG as MPT-T. The MPT-T group was connected in the network to the MPT-T arm from the HOVON87 trial and the ECOG E1A06 trial.
- Overall, the results were comparable to the base case: We found similar results for MPT (HR 0.46, 95%CI: 0.30-0.71) and MPT-T (HR 0.47, 95% CI 0.30-0.73) compared to D.
- The second scenario, based on the trials included by Weisel et al., (siehe oben [12]) showed lower HRs for PFS for Rd compared to VMP, MPT and MP, but the 95%CI for VMP overlapped with Rd [Rd vs. VMP: HR 0.73, 95%CI: 0.48-1.11. (...)]

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

In addition to identifying the most effective treatment options, we illustrate the additional value and evidence of network meta-analysis in clinical practice. In the current treatment landscape, the results of network meta-analysis may support evidence-based decisions and ultimately help to optimize treatment and outcomes of NTE MM patients.

---

### **Chen M et al., 2018 [4]**

Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies.

### **Fragestellung**

to assess the risk of serious infection at different treatment status (induction therapy, maintenance therapy, and relapse and refractory therapy) and help in guiding decisions on the treatment in patients with MM.

## **Methodik**

### Population:

- patients with MM

### Intervention/Komparator:

- patients with MM initiating a new immunomodulatory therapy regimen including thalidomide, lenalidomide, or pomalidomide

### Endpunkte:

- one or more adverse events about infection

### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from inception to 20 May 2017.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale & GRADE

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 92 studies involving 19,876 patients
- 45 RCTs, representing 16,291 patients, and 47 cohort studies, involving 3285 patients. IMiDs used in MM included thalidomide in 55 studies, lenalidomide in 30 studies, and pomalidomide in 7 studies.

### Qualität der Studien:

- Siehe Ergebnisteil

### Studienergebnisse:

A total of 810 episodes of serious infection occurred in 5940 patients treated with thalidomide-based regimens and the incidence of treatment on induction (ASCT eligible), induction (non-ASCT eligible), maintenance, and relapsed or refractory were 14.80, 11.00, 10.70, and 7.00%, respectively. Fifteen trials reported overall 440 serious infection events in 5293 MM patients who used lenalidomide-based regimens for treatment. The rates of serious infection on induction, maintenance, and relapsed or refractory therapy were 12.30, 8.20, and 7.20%. There were 10 of 384 patients who received pomalidomide-based regimen therapy experiencing serious infection. Pomalidomide-based regimens were used

**Table 3** Rates of serious infection in patients with MM from RCTs

IMiDs	Treatment status	Pooled incidence	95% CI	I <sup>2</sup>	Model
Thalidomide	Induction (ASCT eligible)	14.80%	6.40–23.10%	98.20%	Random-effect
	Induction (ASCT ineligible)	11.00%	7.90–14.20%	79.5%	Random-effect
	Maintenance	10.70%	5.90–15.50%	81.90%	Random-effect
	Relapsed and refractory	7.00%	2.00–11.90%	77.20%	Random-effect
Lenalidomide	Induction (ASCT ineligible)	12.30%	9.90–14.60%	57.00%	Random-effect
	Maintenance	8.20%	4.90–11.40%	68.40%	Random-effect
	Relapsed and refractory	7.20%	3.90–10.50%	96.20%	Random-effect
Pomalidomide	Relapsed and refractory	23.00%	3.90–42.20%	94.50%	Random-effect

MM multiple myeloma, IMiDs immunomodulatory drugs, CI confidence interval

### Relative risk of serious infection

- We performed meta-analysis to quantify the risk of serious infection with use of IMiD-based therapy versus conventional therapy.
- A total of 31 **RCTs** involving 11,890 patients (6087 patients used IMiDs-based therapy and 5803 patients used conventional therapy) were included in the metaanalysis.

(...) For ASCT-ineligible patients in induction treatment, 11 studies involving 3725 patients reported 385 serious infection events.

- Patients using IMiDs for therapy demonstrated a significantly increased risk for serious infection compared to non-IMiD therapy (RR = 1.59, 95% CI 1.31–1.93,  $p < 0.01$ ). We rated the quality of evidence as moderate because of risk of bias.
- The subgroup analysis by the type of intervention showed that patients who received melphalan-prednisolone-thalidomide for therapy demonstrated a significantly increased risk for serious infection compared to melphalan-prednisolone therapy (RR = 1.66, 95% CI 1.26–2.18,  $p < 0.01$ ).
- Nine trials reported a total of 210 infection events in 1517 patients with MM who used thalidomide-based regimen treatment for induction. When pooled the data, patients using thalidomide-based regimens for induction treatment demonstrated a significantly increased risk for serious infection versus control (pooled RR = 1.60, 95% CI 1.30–1.97,  $p < 0.01$ ). However, the risk for serious infection in patients who received lenalidomide-based regimens for induction treatment was consistent with the control (RR = 1.54, 95% CI 0.95–2.48,  $p = 0.081$ ). We graded the results as low due to risk of bias and imprecision.

(...)

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

In conclusions, our systematic review and meta-analysis showed that the incidence and risk of serious infection were high in MM patients treated with IMiDs. Pomalidomide was associated with the highest rate of serious infection in patients with relapsed and refractory MM. So, preventive and therapeutic management are essential for MM patients receiving IMiDs.

### *Kommentare zum Review*

- Ergebnisdarstellung fokussiert auf Ergebnissen der RCTs und SZT ungeeignete Patienten.

## 3.4 Leitlinien

---

### **NICE, 2016 [10].**

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

Myeloma: diagnosis and management

#### **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
- GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“"

#### **Recommendations**

##### Managing newly diagnosed myeloma

- First-line treatment
  - 1.5.1 Bortezomib is recommended as an option within its marketing authorisation, that is, in combination with dexamethasone, or with dexamethasone and thalidomide, for the induction treatment of adults with previously untreated multiple myeloma, who are eligible for high-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation. [This recommendation is from Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (NICE technology appraisal guidance 311).]
  - 1.5.2 Thalidomide in combination with an alkylating agent and a corticosteroid is recommended as an option for the first-line treatment of multiple myeloma in people for whom high-dose chemotherapy with stem cell transplantation is considered inappropriate. [This recommendation is from Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma (NICE technology appraisal guidance 228).]

- 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 Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma (NICE technology appraisal guidance 228).]

---

## **Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2015 [2].**

*Alberta Provincial Hematology Tumour Team*

Multiple Myeloma

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

(...) What are the most suitable management strategies of multiple myeloma and related disorders?

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The MEDLINE (1966 through July 2012), PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Cochrane Database of Systematic Reviews databases were searched. In addition, the ASCO and ASH Abstracts and Proceedings databases were searched. The search included practice guidelines, systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, and clinical trials.

#### LoE/GoR

- kein Graduierungssystem (Formulierungen im Text)

### **Recommendations**

#### Patients > 65 Years Old or Transplant Ineligible:

Whenever possible, patients should be considered for a clinical trial. In the absence of a suitable trial, combinations of melphalan and prednisone with novel agents (thalidomide, lenalidomide, or bortezomib) have been shown to be superior to melphalan and prednisone alone as initial therapy for transplant ineligible patients. The standard therapy for these patients should therefore include a novel agent, alkylator, and steroids. However, in frail patients, and those with significant com-morbidities or advanced age (>75 years), there is an increased risk of toxicities. For these patients, consideration should be given to dose reductions of the initial regimen, and/or the use of two-drug combinations such as RD or VD79.

Referenzen aus Leitlinie:

79. Palumbo A and Anderson K. Multiple Myeloma *nejm* 2011;364:1046

### Bortezomib-Based Regimens:

The VISTA trial randomized patients to bortezomib + melphalan + prednisone (VMP) versus MP for 9 cycles<sup>80</sup>. Regimens:

- MP (melphalan + prednisone) cycles 1-9 (6 week cycles)
  - melphalan 9mg/m<sup>2</sup> days 1-4
  - prednisone 60mg/m<sup>2</sup> days 1-4
- VMP (bortezomib + melphalan + prednisone)
  - cycles 1-4 (6 week cycles): MP plus bortezomib 1.3mg/m<sup>2</sup> IV days 1,4,8,11,22,25,29,32
  - cycles 5-9 (6 week cycles): MP plus bortezomib 1.3mg/m<sup>2</sup> IV days 1,8,22,29

The mean response duration was 19.9 months in the bortezomib group versus 13.1 months in the control group. Median TTP was 24.0 months in the bortezomib group versus 16.6 months in the control group (HR= 0.48). OS after a median follow-up of 16.3 months was not reached in either group: 45 patients (13%) in the bortezomib group and 76 patients (22%) in the control group died. The hazard ratio for overall survival was 0.61 for the bortezomib group (p=0.008)

A modified VISTA regimen has also been used, with 6 cycles of VMP followed by VP maintenance<sup>81</sup>:

- Cycle 1 (6 week cycle):
  - bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, and 32
  - melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> on days 1-4
  - prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> on days 1-4
- Cycle 2-5 (5 week cycles):
  - bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8, 15, and 22)
  - melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> on days 1-4
  - prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> on days 1-4
- Maintenance (up to 3 years):
  - bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 4, 8, and 11 every 3 months
  - plus either prednisone (50 mg every other day) or thalidomide (50 mg per day)

Referenzen aus Leitlinie:

81. Mateos MV et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly Multiple Myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial *Blood*. 2012 Aug 13

The VMP regimen was compared to VMP plus thalidomide followed by maintenance with bortezomib plus thalidomide (VMPT-VT)<sup>82</sup>. VMPT followed by VT as maintenance was superior to VMP alone in patients with multiple myeloma who are ineligible for autologous stem-cell transplantation. The 3-year PFS was 56% in patients receiving VMPT-VT and 41% in those receiving VMP (P = .008). Complete response were 38% in the VMPT-VT group and 24% in the VMP group (P < .001). The 3-year overall survival was 89% with VMPT-VT and 87% with VMP (HR, 0.92; 95% CI, 0.53 to 1.60; P = .77). Grade 3 to 4 neutropenia (38% v 28%; P = .02), cardiologic events (10% v 5%; P = .04), and thromboembolic events (5% v 2%; P = .08) were more frequent among patients assigned to the VMPT-VT group than among those assigned to the VMP group; treatment-related deaths were 4% with VMPT-VT and 3% with VMP.

Referenzen aus Leitlinie:

82. Palumbo 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 Dec 1;28(34):5101-9.

VMP-VT regimen:

Cycles 1-4 (42 day cycles):

- Melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> on days 1 to 4
- Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> on days 1 to 4
- Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, and 32
- Thalidomide 50 mg per day continuously.

Cycles 5-9

- Melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> on days 1 to 4
- Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> on days 1 to 4
- Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv on days 1, 8, 22, and 29
- Thalidomide 50 mg per day continuously.

Maintenance:

- After the last VMPT course, patients received maintenance therapy with bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> every 14 days and thalidomide 50 mg per day for 2 years or until progression or relapse

The combination of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone has been shown in a number of phase II trials to be well tolerated, and produces superior response rates<sup>83</sup>. It is currently the regimen of choice for first line therapy for non-transplant eligible myeloma patients.

- Cyclophosphamide 300mg/m<sup>2</sup> orally weekly for 4 weeks
- Bortezomib 1.5mg/m<sup>2</sup> intravenously or subcutaneously weekly for 4 weeks
- Dexamethasone 40mg orally weekly for 4 weeks

Patients should receive 9-12 cycles followed by maintenance bortezomib (1.3mg/m<sup>2</sup> every 2 weeks for 2 years).

Referenzen aus Leitlinie:

83. Khan ML, Reeder CB, Kumar SK, et al. A comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2012 Feb;156(3):326-33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08949.x. Epub 2011 Nov 23.

#### Lenalidomide-Based Regimens:

Lenalidomide is currently not funded for first-line use in multiple myeloma.

In the MM015 trial, 459 patients were randomly assigned to receive melphalan, prednisone, and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance (MPR-R) therapy until a relapse or disease progression or to receive MPR or MP without maintenance therapy<sup>84</sup>. The median progression-free survival was significantly longer with MPR-R (31 months) than with MPR (14 months; hazard ratio, 0.49; P<0.001) or MP (13 months; hazard ratio, 0.40; P<0.001). Response rates were superior with MPR-R and MPR (77% and 68%, respectively, vs. 50% with MP; P<0.001 and P=0.002, respectively, for the comparison with MP). The progression-free survival benefit associated with MPR-R was noted in patients 65 to 75 years of age but not in those older than

75 years of age ( $P=0.001$  for treatment-by-age interaction). The 3-year rate of second primary tumors was 7% with MPR-R, 7% with MPR, and 3% with MP.

MPR-R regimen: Nine 28-day cycles of

- Melphalan 0.18 mg/kg days 1 through 4
- Prednisone 2 mg per kilogram days 1 through 4
- Lenalidomide 10 mg on days 1 through 21
- Followed by lenalidomide maintenance (10 mg on days 1 through 21 of each 28-day cycle) until disease progression or the development of unacceptable adverse effects

Referenzen aus Leitlinie:

84. Palumbo A et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1759-69.

The FIRST study compared MPT for 12 cycles (18months) to lenalidomide and dexamethasone for 18 cycles (18months) and len/dex until disease progression in newly diagnosed myeloma patients not eligible for stem cell transplant<sup>85</sup>. The continuous Rd strategy was superior to MPT with improved response rate, PFS and duration of response. Overall survival at 4 years was improved with continuous Rd, but this did not reach statistical significance (4-year OS 59% vs 51%,  $p=0.0168$ ).

Referenzen aus Leitlinie:

85. Facon T, et al. Initial Phase 3 Results Of The First (Frontline Investigation Of Lenalidomide + Dexamethasone Versus Standard Thalidomide) Trial (MM-020/IFM 07 01) In Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients (Pts) Ineligible For Stem Cell Transplantation (SCT). *Blood:* November 15, 2013; 122 (21)

#### Thalidomide-Based Regimens:

- The IFM99-06 and IFM 01-01 trials also reported higher OS rates.<sup>86, 87</sup>
- MPT was also shown in one trial (IFM99-06) to be superior to tandem transplant with reduced intensity melphalan conditioning (100 mg/m<sup>2</sup> x 2).<sup>86</sup>
- Increased toxicity (DVT/pulmonary embolism 12% versus 4% with MP) and higher rates of neutropenia have been reported with MPT therapy.

**Table 5. Melphalan + Prednisone + Thalidomide (MPT) Regimens**

Regimen	Dosing
IFM99-06 Regimen <sup>86</sup>	Melphalan 0.25 mg/kg on days 1–4 q 6 weeks x 12 cycles Prednisone 2 mg/kg on days 1–4 q 6 weeks x 12 cycles Thalidomide at the maximum tolerated dose, but < 400 mg/day, x 12 cycles.
IFM01-01 Regimen <sup>87</sup> (patients >75 years)	Melphalan 0.20 mg/kg on days 1–4 q 6 weeks x 12 cycles Prednisone 2 mg/kg on days 1–4 q 6 weeks x 12 cycles Thalidomide 100 mg PO daily, x 12 cycles.
Palumbo Regimen <sup>88</sup>	Melphalan 4 mg/m <sup>2</sup> on days 1–7 q 4 weeks x 6 cycles Prednisone 40 mg/m <sup>2</sup> on days 1–7 q 4 weeks x 6 cycles Thalidomide 100 mg /day continuously until relapse or progressive disease

- Thrombosis prophylaxis is required with the use of thalidomide or lenalidomide. There is no consensus at the present time regarding the optimal DVT/pulmonary embolism prophylaxis. Acceptable options include:
  - o Daily ASA (81 or 325 mg)
  - o Prophylactic dose of low molecular weight heparin (LMWH)
  - o Coumadin with therapeutic INR (2-3)

#### Summary:

- CYBOR-D, VMP, and lenalidomide\* plus dexamethasone (given until disease progression) are suitable options for newly diagnosed, transplant ineligible myeloma patients. However, lenalidomide is currently not approved for initial therapy

- Therefore, CYBORD for 9-12 cycles is the recommended therapy for newly diagnosed, transplant ineligible patients. Alternatively, patients may be treated with VMP for 9 cycles. Following initial therapy, all patients should receive maintenance with bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> every 2 weeks for 2 years
- Bortezomib based therapy is preferred over lenalidomide based therapy for patients with 17p deleted myeloma.

Pamidronate (30-90mg) or zoledronate (4mg) IV monthly for 2 years

Transplant Ineligible

CyBorD  
(9-12 cycles)

or  
Lenalidomide\*  
(25mg orally daily for 21/28 days)  
and  
Dexamethasone  
(40mg weekly until progression)

Bortezomib  
1.3mg/m<sup>2</sup> every  
2 weeks for 2  
years

**\*CURRENTLY NOT FUNDED for FIRST LINE USE in ALBERTA**

**\*This is an evidence based recommendation. Lenalidomide is currently NOT funded for front line use in ALBERTA**

**Moreau P et al., 2017 [9].**

*European Society for Medical Oncology (ESMO)*

Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Treatment recommendations for MM.

## 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

**Table 8. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System<sup>a</sup>)**

#### **Levels of evidence**

- |     |  |
|-----|--|
| I   | Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity |
| II  | Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials demonstrated heterogeneity               |
| III | Prospective cohort studies   |
| IV  | Retrospective cohort studies or case-control studies   |
| V   | Studies without control group, case reports, expert opinions   |

#### **Grades of recommendation**

- |   |  |
|---|--|
| A | Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended   |
| B | Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended                                    |
| C | Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, . . .), optional |
| D | Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended   |
| E | Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended   |

<sup>a</sup>By permission of the Infectious Diseases Society of America [49].

- Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the experts and the ESMO Faculty.

## Recommendations

### Elderly patients (non-transplant setting):

- The two following options are recommended based on data from randomised phase III trials [I, A]: bortezomib (administered subcutaneously)/melphalan/prednisone (VMP) or lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd); both VMP and Rd are approved in this setting by the European Medicines Agency (EMA). Rd is approved until progression of the disease. Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) is also approved by the EMA, but is inferior to Rd in terms of PFS and OS. Bortezomib cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) is not EMA approved (no controlled data), but is widely used and induces high response rates and prolonged PFS [III, A]. Rd has recently been compared prospectively with Rd plus bortezomib (VRd), and the addition of bortezomib resulted in significantly improved PFS and OS and had an acceptable risk–benefit profile. Nevertheless, this triplet combination is not yet approved by the EMA. Bendamustine plus prednisone is also approved by the EMA in patients who have clinical neuropathy at time of diagnosis, precluding the use of thalidomide according to the MPT regimen or bortezomib according to the VMP regimen [II, C].
- Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) has been evaluated in two prospective randomised studies versus melphalan and prednisone (MP) and versus MPT, but MPR was not superior to the other combinations with a fixed number of cycles [II, C]. This triplet combination is approved by the EMA but is not routinely used and cannot be considered as a standard of care.
- Cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone (CTD) has also been compared with MP and is superior in terms of response rates, but does not induce a clear survival advantage over MP [II, C].

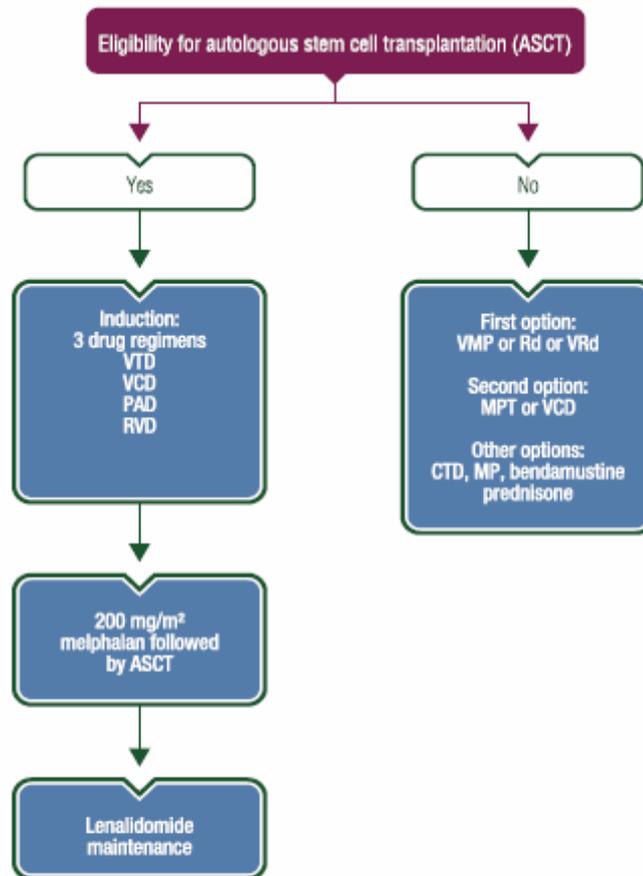
#### Consolidation:

- Several trials have shown that consolidation is improving the depth of response. However, in the era of novel agent-based induction therapy, there is still not enough evidence that consolidation therapy should be systematically applied. Ongoing trials will clarify the impact of consolidation, especially in the setting of front-line ASCT, such as the EMN02/H095 and BMT CTN 0702 studies.

#### Maintenance

- In elderly patients following induction, several randomised trials have explored the benefit of maintenance therapy in terms of OS using either immunomodulatory drugs (IMiDs) or bortezomib: MP or a reduced-dose regimen of CTD (CTDa) with or without thalidomide maintenance, MP versus MPR versus MPR-R [17], VMPT-VT versus VMP, VMP versus VTP followed by either VP or VT maintenance. These trials have not demonstrated a clear benefit in OS, and the drugs are not yet approved by the EMA; therefore, systematic maintenance therapy currently cannot be recommended in elderly patients.
- In young patients following ASCT, phase III randomised trials have demonstrated that maintenance therapy with IMiDs, either thalidomide or lenalidomide, prolongs PFS [I, A]. A recent meta-analysis based on individual patient data of more than 1200 cases demonstrated that lenalidomide maintenance following ASCT is associated with an overall OS benefit of more than two years [I, A]. In February 2017, the EMA approved lenalidomide as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with newly diagnosed MM who have undergone ASCT. Bortezomib maintenance was also evaluated during a two-year study and was associated with a survival benefit over thalidomide maintenance, but induction was

not identical in the two arms of this prospective trial. Bortezomib and thalidomide are not approved in this setting.



**Figure 1.** Front-line treatment of symptomatic multiple myeloma outside clinical trials.

CTD, cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone; MP, melphalan, prednisone; MPT, melphalan, prednisone, thalidomide; PAD, bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; Rd, lenalidomide, low-dose dexamethasone; RVD, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; VMP, bortezomib, melphalan, prednisone; VRd, lenalidomide, low-dose dexamethasone, bortezomib; VTD, bortezomib, thalidomide, dexamethasone.

**Mikhael Jet al., 2019 [8].**

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.

## **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).
- 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).
- 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).

- 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).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, March 2019)  
am 15.05.2019**

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	(multiple OR plasma NEXT cell):ti,ab,kw
3	(myeloma OR myelomas):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	(Kahler NEXT disease* OR myelomatosis OR myelomatoses):ti,ab,kw
6	OR #1, #4-#5
7	#6 with Cochrane Library publication date from May 2014 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.05.2019

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab]) OR Plasma-Cell[tiab]) OR "Plasma Cell"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease"[tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab])
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw] OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology

	assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
8	((#7) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.05.2019

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab] OR Plasma-Cell[tiab] OR "Plasma Cell"[tiab]
3	(myeloma[tiab] OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease"[tiab] OR myelomatosis[tiab] OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation</i> *[ti])
8	(((#7) AND ("2014/05/01"[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]))

## Referenzen

1. **Al-Ani F, Louzada M.** Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review. *Eur J Haematol* 2017;99(6):479-488.
2. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Multiple myeloma [online]. Edmonton (CAN): Cancer Control Alberta; 2015. [Zugriff: 15.05.2019]. (Clinical Practice Guideline; Band LYHE-003). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe003-multi-myeloma.pdf>.
3. **Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S.** Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. *Haematologica* 2019;104(5):1026-1035.
4. **Chen M, Zhao Y, Xu C, Wang X, Zhang X, Mao B.** Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *Ann Hematol* 2018;97(6):925-944.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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) vom 22. März 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_BAnz.pdf).
6. **Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, et al.** Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2017;10:121-128.
7. **Liu X, He CK, Meng X, He L, Li K, Liang Q, et al.** Bortezomib-based vs non-bortezomib-based post-transplantation treatment in multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2015;8:1459-1469.
8. **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.
9. **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. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv52-iv61.
10. **National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C).** Myeloma: diagnosis and management [online]. 10.2018. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence; 2016. [Zugriff: 15.05.2019]. (NICE Guideline; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.
11. **Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I.** Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(4):Cd010816. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010816.pub2>.
12. **Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, 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):153-161.