



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 (Neues Anwendungsgebiet: Multiples
Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation geeignet,
Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und
Dexamethason)

Vom 15. Mai 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Beschluss	29
2.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B.	Bewertungsverfahren.....	38
1.	Bewertungsgrundlagen	38
2.	Bewertungsentscheidung	38
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
2.2	Nutzenbewertung	38
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	39
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	40
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	45

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	45
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47
5.1	Stellungnahme Johnson & Johnson	47
5.2	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	77
5.3	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	83
5.4	Stellungnahme Amgen GmbH	94
5.5	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	100
5.6	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	105
5.7	Stellungnahme DGHO; DSMM; GMMG.....	111
D.	Anlagen	132
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	132
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	146

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der 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 21. Oktober 2024 hat Daratumumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das 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 wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. November 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem neuen Anwendungsgebiet („Darzalex ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.“) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Daratumumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.05.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:

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

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)
oder
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]
oder
- Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid

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

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

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

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

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

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

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, die Chemotherapeutika Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan und Vincristin; der Proteasom-Inhibitor Bortezomib, der CD38-Antikörper Daratumumab, die immunmodulatorischen Substanzen Lenalidomid und Thalidomid, sowie die Glucocorticoide Dexamethason, Prednisolon und Prednison zur Verfügung.
- zu 2. Grundsätzlich kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet die autologe sowie die allogene Stammzelltransplantation in Betracht.
- zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet des neu-diagnostizierten multiplen Myeloms folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V) vor:
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (Beschluss vom 20. August 2020)
 - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Beschluss vom 18. März 2022)
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Beschluss vom 16. Mai 2024)

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

Zudem liegt ein Beschluss vom 19.01.2017 vor zur Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 17. Juni 2021) – Anlage II: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind (Beschluss vom 19.01.2017):

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

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

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 Recherche geht insgesamt eine umfangreiche Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien zu Behandlungsoptionen für Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom hervor, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Demnach werden die Patientinnen und Patienten vorab der autologen Stammzelltransplantation standardmäßig mit einer Induktionstherapie behandelt. Für diese wird in der vorliegenden Evidenz auf eine Drei- oder Vierfachkombination abgestellt, welche einen Proteasom-Inhibitor enthalten soll. Hierfür kommen die zugelassenen Kombinationen Bortezomib mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Daratumumab mit Bortezomib und Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) infrage. Für die Kombinationstherapie Daratumumab mit Bortezomib und Thalidomid und Dexamethason hatte der G-BA mit Beschluss vom 20. August 2020 gegenüber Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Die beiden Kombinationstherapien D-VTd und VTd werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Behandlungsphase der Induktionstherapie erachtet.

Zudem kommt die Kombination Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason als Induktionstherapie in Frage. Letztere ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie angezeigt.

In vorliegenden Leitlinien sowie in den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren wird ebenfalls auf die Dreifachkombination bestehend aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason abgestellt. Im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der European Medicines Agency (EMA) zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostiziertem multiplen Myeloms wurde jedoch festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können². Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt.

Im Anschluss an die Induktionstherapie folgt eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Für die Hochdosistherapie stellt Melphalan gemäß Leitlinien den Standard dar.

Eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation konnte bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem

² European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Revlimid. 28 March 2019 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Bezug auf die Erhaltungstherapie sprechen sich die Leitlinien eindeutig für eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid aus, welches das einzige Arzneimittel ist, das eine explizite Zulassung für diese Therapiephase aufweist.

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zur Studie PERSEUS

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde vom pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, offene, randomisierte Studie PERSEUS vorgelegt.

Die Studienbehandlung erfolgt unterteilt in die 3 Phasen Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Als Induktionstherapie erhalten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen für 4 Zyklen (je 28 Tage) eine Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Im Interventionsarm erfolgt die Behandlung zusätzlich in Kombination mit Daratumumab. Danach schließt sich daran eine Stammzellmobilisierung, eine Hochdosismethotherapie mit Melphalan und eine autologe Stammzelltransplantation an. Auf die autologe Stammzelltransplantation folgt eine Konsolidierungstherapie (Wirkstoffkombination identisch zur Induktionsphase) mit 2 Zyklen (je 28 Tage). In der Erhaltungstherapie erfolgt die Gabe einer Kombinationstherapie aus Daratumumab + Lenalidomid im Interventionsarm bzw. einer Monotherapie mit Lenalidomid im Vergleichsarm in 28-tägigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten von nicht-akzeptabler Toxizität.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosistherapie und eine autologe Stammzelltransplantation angezeigt war. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Allgemeinzustand nach ECOG-PS von ≤ 2 aufweisen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem Gesamtüberleben, Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die noch laufende Studie wurde in Studienzentren in Europa und Australien durchgeführt und wurde im Dezember 2018 begonnen. Das Studienende wird derzeit auf November 2029 geschätzt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie.

Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können³. Die EMA hat daher für VRd keine positive Empfehlung für eine Zulassung für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ausgesprochen bzw. die positive Empfehlung auf Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eingeschränkt. Im entsprechenden European Public Assessment Report (EPAR)³ wurde diesbezüglich ausgeführt, dass sich die EMA erneut mit der Frage der Zulassung von VRd für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, befassen wird, sobald neue geeignete Evidenz zu dieser Fragestellung vorliegt. Seit dieser Entscheidung der EMA zum dargelegten Sachverhalt liegen jedoch keine geeigneten neuen Studien vor, die eine erneute Bewertung dieser Fragestellung ermöglichen. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt.

Demgegenüber wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass VRd eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Darüber hinaus entspricht auch die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Diesbezüglich konnte eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fazit:

Insgesamt entspricht die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Somit ist die Studie PERSEUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

³ European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Revlimid. 28 March 2019 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Daratumumab.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- eine Induktionstherapie bestehend aus Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd), oder Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd), oder Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason wurde vom pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, offene, randomisierte Studie PERSEUS vorgelegt, in welcher Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason beim neu diagnostizierten Multiplen Myelom für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, verglichen wird.

Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie.

Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt.

Darüber hinaus entspricht auch die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend ist die Studie PERSEUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Lenalidomid und Dexamethason in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, nicht belegt ist.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet, die sich im Wesentlichen aus der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine auto SZT geeignet sind, aus den gemeldeten Fallzahlen autologer Ersttransplantationen aus dem Deutschen Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DRST) ergeben. Diesbezüglich ist denkbar, dass:

- In den Fallzahlen des DRST auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung im Betrachtungsjahr nicht neu diagnostiziert wurde.
- Diejenigen Patientinnen und Patienten nicht erfasst wurden, für die zwar zumindest initial eine autoSZT geeignet war, die sie jedoch nicht erhalten haben.

In der Gesamtschau wird allerdings davon ausgegangen, dass diese Unsicherheiten ausreichend gering sind, um die Patientenzahlen als in der Größenordnung plausibel zu bewerten.

Zudem liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Verfahren trotz abweichendem methodischen Vorgehens in einer ähnlichen Größenordnung wie im Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab aus dem Jahr 2020 im gleichen Anwendungsgebiet. Die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten zur vorliegenden Bewertung wird aufgrund der aktuelleren Daten bevorzugt.

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: 21. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2025).

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/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Kostendarstellung für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason erfolgt mit Bezug auf das in der Studie MMY3014 eingesetzte Behandlungsschema.

Die Kostendarstellung für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) erfolgt mit Bezug auf das in der Studie MMY3006 eingesetzte Behandlungsschema.

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2025 (4 394,22 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (ab dem 28. März 2024: 250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Zur Berechnung der Behandlungsdauer für die Erhaltungstherapien wurden die Behandlungsdauer der Induktionstherapien plus ggf. Konsolidierungstherapie-sowie die Dauer der Behandlung (23,2 Tage) der Hochdosismotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation berücksichtigt. Aus den herangezogenen DRG-Fallpauschalen und dazugehörigen mittleren Verweildauern ergibt sich für die Hochdosismotherapie mit Melphalan mit anschließender autologer Stammzelltransplantation eine mittlere Gesamt-Behandlungsdauer von 23,2 Tagen. Die tatsächliche Behandlungsdauer und die Phase der hämatologischen Erholung im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation ist patientenindividuell unterschiedlich und wird bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴.

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

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/Patient in bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason				
Induktion				
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 2</u> Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 3 – 4</u> Tag 1 und 15 eines 28 - Tage-Zyklus	4	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 4 <u>Zyklus 3 – 4:</u> 2	12
Bortezomib	Tag 1, 4, 8 und 11 eines 28 - Tage Zyklus	4	4	16
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	4	21	84
Dexamethason ⁵	An den Tagen 1 – 4 und 9 – 12 eines 28-Tage-Zyklus	4	7	28
Hochdosischemotherapie und anschließende autologe Stammzelltransplantation				
Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme	einmalig		19,0 (mittlere Verweildauer)	19,0
Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation	einmalig		4,2 (mittlere Verweildauer)	4,2
Konsolidierung				

⁵ An den Tagen der Daratumumab-Gabe wird die Dexamethason-Dosis oral oder intravenös als Prämedikation angewendet

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/Patient in bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daratumumab	Tag 1 und 15 eines 28 - Tage-Zyklus	2	2	4
Bortezomib	Tag 1, 4, 8 und 11 Eines 28 - Tage-Zyklus	2	4	8
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28- Tage-Zyklus	2	21	42
Dexamethason ⁵	An den Tagen 1 – 4 und 9 – 12 eines 28-Tage- Zyklus	2	7	14
Erhaltungstherapie				
Daratumumab	1 x alle 28 Tage	6,2	1	6,2
Lenalidomid	Tag 1 – 28 eines 28- Tage-Zyklus	6,2	28	173,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)				
Induktion				
Bortezomib	An den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 28- Tage-Zyklus	4 – 6	4	16 – 24
Thalidomid	Tag 1 – 28 eines 28- Tage-Zyklus	4 – 6	28	112 – 168
Dexamethason p.o.	An den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 und 11 eines 28- Tage-Zyklus	4 – 6	8	32 – 48
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation				
Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom,		einmalig	19,0	19,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/Patient in bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
ohne bestimmte Entnahme			(mittlere Verweildauer)	
Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation		einmalig	4,2 (mittlere Verweildauer)	4,2
Erhaltungstherapie mit Lenalidomid				
Lenalidomid	Tag 1 – 28 eines 28-Tage-Zyklus	6,2 – 8,2	28	173,6 – 229,6
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) (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)				
Induktion				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage Zyklus	3 – 4	4	12 – 16
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	3 – 4	1	3 – 4
Dexamethason	An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage Zyklus	3 – 4	8	24 – 32
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation				
Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme		einmalig	19,0 (mittlere Verweildauer)	19,0
Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation		einmalig	4,2 (mittlere Verweildauer)	4,2
Erhaltungstherapie mit Lenalidomid				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/Patient in bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Lenalidomid	Tag 1 – 28 eines 28-Tage-Zyklus	9,2 – 10,0	28	257,6 – 280,0
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)				
Induktion				
Daratumumab	28 -Tage Zyklus: <u>Zyklus 1 – 2</u> 1 x alle 7 Tage <u>Zyklus 3 – 4</u> 1 x alle 14 Tage	4	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 4 <u>Zyklus 3 – 4:</u> 2	12
Bortezomib	Tag 1, 4, 8 und 11 eines 28 -Tage Zyklus	4	4	16
Thalidomid	Tag 1 – 28 eines 28-Tage-Zyklus	4	28	112
Dexamethason ⁶	<u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 <u>Zyklus 3 – 4:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, und 16 eines 28 -Tage-Zyklus	4	4	16
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation				
Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme	einmalig		19,0 (mittlere Verweildauer)	19,0
Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation	einmalig		4,2 (mittlere Verweildauer)	4,2

⁶ An den Tagen der Daratumumab-Injektion wird die Dexamethason-Dosis als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient in bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Konsolidierung				
Daratumumab	28-Tage-Zyklus: 1 x alle 14 Tage	2	2	4
Bortezomib	Tag 1, 4, 8 und 11 eines 28-Tage-Zyklus	2	4	8
Thalidomid	Tag 1 – 28 eines 28-Tage-Zyklus	2	28	56
Dexamethason ⁶	<u>Zyklus 5 – 6:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, und 16 eines 28-Tage-Zyklus	2	4	8
Erhaltungstherapie mit Lenalidomid				
Lenalidomid	Tag 1 – 28 eines 28-Tage-Zyklus	6,2	28	173,6

Verbrauch:

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 in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason					
Induktion					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	12	12 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16	16 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	84	84 x 20 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	28	28 x 40 mg
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	einmalig				
Konsolidierung					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	4	4 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	8	8 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	42	42 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	14	14 x 40 mg
Erhaltungstherapie					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	6,2	6,2 x 1 800 mg
Lenalidomid	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	173,6	173,6 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)					
Induktion					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16 – 24	16 x 2,5 mg – 24 x 2,5 mg
Thalidomid	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 – 14: 50 mg Tag 15 – 28 50 mg – 100 mg <u>Zyklus 2 – 6</u> 50 mg – 200 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 – 14: 50 mg Tag 15 – 28 50 mg – 100 mg <u>Zyklus 2 – 6</u> 50 mg – 200 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 – 14 1 x 50 mg <u>Tag 15 – 28</u> 1 x 50 mg – 2 x 50 mg <u>Zyklus 2 – 6</u> 1 x 50 mg – 4 x 50 mg	112 – 168	112 x 50 mg – 602 x 50 mg
Dexamethason p.o.	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	32 – 48	32 x 40 mg – 48 x 40 mg
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				
Erhaltungstherapie mit Lenalidomid					
Lenalidomid	<u>Zyklus 1 – 3</u> 10 mg <u>Ab Zyklus 3</u> 10 mg – 15 mg	<u>Zyklus 1 – 3</u> 10 mg <u>Ab Zyklus 3</u> 10 mg – 15 mg	<u>Zyklus 1 – 3</u> 1 x 10 mg <u>Ab Zyklus 3</u> 1 x 10 mg – 1 x 15 mg	173,6 – 229,6	173,6 x 10 mg – 84 x 10 mg + 145,6 x 15 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) (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)					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	12 – 16	12 x 2,5 mg – 16 x 2,5 mg
Cyclophosphamid	900 mg/m ² = 1 719 mg	1 719 mg	2 x 1 000 mg	3 – 4	6 x 1 000 mg – 8 x 1 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	24 – 32	24 x 40 mg – 32 x 40 mg
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				
Erhaltungstherapie mit Lenalidomid					
Lenalidomid	<u>Zyklus 1 – 3</u> 10 mg	<u>Zyklus 1 – 3</u> 10 mg	<u>Zyklus 1 – 3</u> 1 x 10 mg	257,6 – 280,0	257,6 x 10 mg – 84 x 10 mg + 196 x 15 mg
	<u>Ab Zyklus 3</u> 10 mg – 15 mg	<u>Ab Zyklus 3</u> 10 mg – 15 mg	<u>Ab Zyklus 3</u> 1 x 10 mg – 1 x 15 mg		
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)					
Induktion					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	12	12 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16	16 x 2,5 mg
Thalidomid	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	112	224 x 50 mg
Dexamethason ⁶	<u>Zyklus 1 – 2</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 und <u>Zyklus 3 – 4</u> Tag 1 und 2: 40 mg	40 mg	1 x 40 mg	10	10 x 40 mg
Dexamethason ⁶	<u>Zyklus 3 – 4</u> Tag 8, 9, 15, und 16: 20 mg	20 mg	1 x 20 mg	6	6 x 20 mg
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				
Konsolidierung					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	4	4 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	8	8 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
	2,5 mg				
Thalidomid	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	56	112 x 50 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	8	8 x 20 mg
Erhaltungstherapie mit Lenalidomid					
Lenalidomid	<u>Zyklus 1 – 3</u> 10 mg	<u>Zyklus 1 – 3</u> 10 mg	<u>Zyklus 1 – 3</u> 1 x 10 mg	173,6	173,6 x 10 mg – 84 x 10 mg + 89,6 x 15 mg
	<u>Ab Zyklus 3</u> 10 mg – 15 mg	<u>Ab Zyklus 3</u> 10 mg – 15 mg	<u>Ab Zyklus 3</u> 1 x 10 mg – 1 x 15 mg		

Kosten:

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

Stationäre Behandlungen:

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundesbasisfallwert	Pflegelerlösbewertungsrelation	Pflegentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
Zu bewertendes Arzneimittel									
Hochdosischemotherapie und anschließende autologe Stammzelltransplantation									
2025	A15D	19	3,823	4 394,22 €	1,0538	250 €	16 799,10 €	5 005,55 €	21 804,65 €
2025	A42C	4,2	0,809	4 394,22 €	0,843	250 €	3 554,92 €	885,15 €	4 440,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation									
2025	A15D	19	3,823	4 394,22 €	1,0538	250 €	16 799,10 €	5 005,55 €	21 804,65 €
2025	A42C	4,2	0,809	4 394,22 €	0,843	250 €	3 554,92 €	885,15 €	4 440,07 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 953,27 €	1,77 €	0,00 €	5 951,50 €
Dexamethason 40 mg ⁷	50 TAB	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Lenalidomid 25 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Lenalidomid 10 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 953,27 €	1,77 €	0,00 €	5 951,50 €
Dexamethason 20 mg ⁷	20 TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €
Dexamethason 40 mg ⁷	10 TAB	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €
Dexamethason 40 mg ⁷	20 TAB	81,59 €	1,77 €	0,00 €	79,82 €
Dexamethason 40 mg ⁷	50 TAB	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	142,80 €	1,77 €	7,28 €	133,75 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	1 PIJ	33,24 €	1,77 €	1,21 €	30,26 €
Lenalidomid 25 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Lenalidomid 15 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Lenalidomid 10 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Thalidomid 50 mg	28 HKP	620,42 €	1,77 €	77,09 €	541,56 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabaxe: 15. April 2025

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 Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV)

Bei einer Therapie mit Daratumumab, Thalidomid und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁸. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus

⁷ Festbetrag

⁸ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
<i>Daratumumab</i> in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason							
Prämedikation							
Dexamethason 20 mg, p.o. ⁷	50 TAB x 20 mg	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	16,2	37,94 €
Dexamethason 40 mg, p.o. ⁷	10 TAB x 40 mg	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €	6,0	44,52 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{9,7}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	22,2	3,50 € – 6,68 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	22,2	154,96 €
HBV-Screening (Daratumumab, Lenalidomid)							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Daratumumab</i> + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)							
Prämedikation							
Dexamethason 40 mg, p.o. ⁷	10 TAB x 40 mg	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €	10	44,52 €
Dexamethason	10 TAB x	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	6	30,65 €

⁹ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1 000 mg zurückgegriffen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
20 mg, p.o. ⁷	20 mg						
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{7,9}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	16	3,15 € – 6,02 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	16	122,15 €
Daratumumab							
Lenalidomid							
Thalidomid							
<i>HBV-Screening</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

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 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern 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.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden

können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in

Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

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

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

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

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

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

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Daratumumab (Darzalex); DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung; Stand: Oktober 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. November 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 19. November 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. November 2024 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 20. Februar 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. März 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2025 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2024	Letzte Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. April 2025 29. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Mai 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Mai 2025

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 (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)

Vom 15. Mai 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 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 18. Juni 2025 (BAnz AT 31.07.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 16. Mai 2024 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

1. Daratumumab

Beschluss vom: 15. Mai 2025

In Kraft getreten am: 15. Mai 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Oktober 2024):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Mai 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
 - Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)
oder
 - Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]
oder
 - Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)
gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁰

¹⁰ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-114) sofern nicht anders indiziert.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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 geeignet sind

circa 1 750 bis 1 910 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: 21. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason	
Induktion	
Daratumumab	71 418,00 €
Bortezomib	2 805,44 €
Lenalidomid	142,89 €
Dexamethason	104,31 €
Gesamt Induktion	74 470,64 €
Hochdosischemotherapie und anschließende autologe Stammzelltransplantation	
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	26 244,72 €
Konsolidierung	
Daratumumab	23 806,00 €
Bortezomib	1 402,72 €
Lenalidomid	71,45 €
Dexamethason	81,95 €
Gesamt Konsolidierung	25 362,12 €
Erhaltung	
Daratumumab	36 899,30 €
Lenalidomid	295,31 €
Gesamt Erhaltung	37 194,61 €
Gesamt	
Induktion + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation + Konsolidierung + Erhaltung	163 272,09 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	251,41 € – 254,59 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)	
Induktion	
Bortezomib	2 805,44 € – 4 208,16 €
Thalidomid	2 166,24 € – 11 914,32 €
Dexamethason	159,64 € – 186,26 €
Gesamt Induktion	5 131,32 € – 16 308,74 €
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	26 244,72 €
Erhaltung	
Lenalidomid	295,31 € (bei 6 Zyklen Induktionstherapie) – 390,57 € (bei 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt	
Induktion + Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation + Erhaltung	31 766,61 € – 42 848,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) (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)	
Induktion	
Bortezomib	2 104,08 € – 2 805,44 €
Cyclophosphamid	133,75 € – 194,27 €
Dexamethason	159,64 €
Gesamt Induktion	2 397,47 € – 3 159,35 €
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	26 244,72 €
Erhaltung	
Lenalidomid	438,21 € (bei 4 Zyklen Induktionstherapie) – 476,31 € (bei 3 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt	
Induktion + Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation + Erhaltung	29 118,50 € – 29 842,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)	
Induktion	

Daratumumab	71 418,00 €
Bortezomib	2 805,44 €
Thalidomid	4 332,48 €
Dexamethason	60,22 €
Gesamt Induktion	78 616,14 €
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	26 244,72 €
Konsolidierung	
Daratumumab	23 806,00 €
Bortezomib	1 402,72 €
Thalidomid	2 166,24 €
Dexamethason	36,62 €
Gesamt Konsolidierung	27 411,58 €
Erhaltung	
Lenalidomid	295,31 €
Gesamt	
Induktion + Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation + Konsolidierung + Erhaltung	132 567,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	210,96 - 213,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Induktion + Konsolidierung)					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	24,0	2 400 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) (Induktion)					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16 – 24	1 600 € – 2 400 €
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) (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) (Induktion)					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	12,0 – 16,0	1 200 € - 1 600 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) (Induktion + Konsolidierung)					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	24,0	2 400 €

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

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

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

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Mai 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 14.08.2025 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. November 2024 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. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplant



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, 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:** 01.12.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.03.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.03.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO;
Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze);
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-11-15-D-1138)

Modul 1

(PDF 474,21 kB)

Modul 2

(PDF 411,77 kB)

Modul 3

(PDF 1,19 MB)

Modul 4

(PDF 65,94 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,32 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daratumumab (Darzalex)

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

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell-transplantation geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
 - Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder
 - Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie] oder
 - Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid

Stand der Information: November 2024

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.03.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 553,13 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 211,07 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.03.2025
 - Mündliche Anhörung: 07.04.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.03.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Daratumumab - 2024-11-15-D-1138*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 07.04.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[Verfahren vom 01.12.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.03.2025 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. April 2025 um 13:05 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH/Johnson & Johnson	24.03.2025
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	24.03.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	24.03.2025
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.03.2025
AMGEN GmbH	24.03.2025
Gilead Sciences GmbH	24.03.2025
DGHO; DSMM; GMMG	25.03.2025

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
Johnson & Johnson (Janssen Cilag)						
Hr. Dr. Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Huschens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Demmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Baumgartner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Fr. Hainbuch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Kiesel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. MacDonald	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AMGEN GmbH						
Hr. Dr. Stolpe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Floßmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Dr. Reimeir	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO; DSMM; GMMG						

Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Scheid	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Goldschmidt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Knop	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Einsele	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. Weisel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Johnson & Johnson

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex®
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Johnson & Johnson nimmt Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) A24-114 vom 20.02.2025 (veröffentlicht auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschuss am 03.03.2025) zum Wirkstoff Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind (Vorgangsnummer 2024-11-15-D-1138).</p> <p>Im Folgenden nimmt Johnson & Johnson zu folgenden Themen Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. VRd ist Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie Die höhere Wirksamkeit von VRd (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) gegenüber VTd (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason) und VCd (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason), sowie das im Vergleich günstigere Toxizitätsprofil führen im Versorgungsalltag zu einem regelhaften Vorzug von VRd gegenüber anderen Therapieoptionen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Zusätzlich zur aktuellen Festlegung der zVT ist daher VRd gemäß § 6 Absatz 2 AM-NutzenV eine Behandlungsoption im Rahmen der zVT.2. Eignung der Studie PERSEUS zur Ableitung eines Zusatznutzens Die Studie PERSEUS wird als „praxisverändernd“ bezeichnet und ihre Ergebnisse führen nach ihrer Veröffentlichung sehr schnell zur deutschlandweiten Anerkennung von D-VRd als neuem Therapiestandard in der Erstbehandlung von Patienten mit Multiplem	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Myelom, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Wie unter 1. erläutert, ist die Studie PERSEUS geeignet, um den Zusatznutzen von D-VRd für den deutschen Versorgungsalltag zu zeigen. Auf Basis der Ergebnisse der Studie PERSEUS kann sowohl für die Teilsequenz bestehend aus Induktion mit D-VRd, gefolgt von Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation (ASZT), gefolgt von einer Konsolidierung mit D-VRd, als auch für die Gesamtsequenz über die gesamte Studiendauer einschließlich der Therapie mit Daratumumab und Lenalidomid (D-R) während der Erhaltungsphase jeweils ein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtschau aller Endpunkte ergibt sich in der Teilsequenz ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination aus D-VRd. Für die Gesamtsequenz, die die MRD (Minimal Residual Disease; Minimale Resterkrankung) -gesteuerte Erhaltungstherapie mit D-R einschließt, besteht in der Gesamtschau aller Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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. I.15	<p>1. VRd ist Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt</i></p> <p><i>Der G-BA hat im Rahmen seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Induktionstherapie folgende Optionen festgelegt:</i></p> <p><i>Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder</i></p> <p><i>Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie) oder</i></p> <p><i>Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason.</i></p> <p><i>Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason entspricht somit nicht der Festlegung von G-BA.“</i></p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie. Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können³. Die EMA hat daher für VRd keine positive Empfehlung für eine Zulassung für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ausgesprochen bzw. die positive Empfehlung auf Patientinnen und Patienten, die für eine autologe</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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><u>Anmerkung:</u> Zusätzlich zur aktuellen Festlegung des G-BA ist aus Sicht von Johnson & Johnson auch VRd eine Behandlungsoption im Rahmen der zVT.</p> <p>Vor dem Start der Studie PERSEUS am 03.01.2019 hat am 28.05.2018 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA unter der Vorgangsnummer 2018-B-052 stattgefunden (1). Die in dieser Beratung genannte zVT sah für die Induktionstherapie eine Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes vor und beinhaltete auch VRd.</p> <p>Da VRd im Anwendungsgebiet keine Zulassung besitzt bzw. nicht in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie aufgeführt ist, wurde VRd bei der erneuten Festlegung der zVT durch den G-BA nicht als Teil der zVT benannt.</p> <p>Mit Wirkung zum 27.07.2023 ist eine Änderung des § 6 der AM-NutzenV in Kraft getreten. Demnach kann der G-BA ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zVT bestimmen. Diese Änderung ist in die aktuelle Fassung der Verfo des G-BA aufgenommen worden (2).</p> <p>§ 6 Absatz 2 der AM-NutzenV sieht vor, dass als Teil der zVT vom G-BA auch die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt werden kann,</p>	<p>Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eingeschränkt. Im entsprechenden European Public Assessment Report (EPAR)³ wurde diesbezüglich ausgeführt, dass sich die EMA erneut mit der Frage der Zulassung von VRd für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, befassen wird, sobald neue geeignete Evidenz zu dieser Fragestellung vorliegt. Seit dieser Entscheidung der EMA zum dargelegten Sachverhalt liegen jedoch keine geeigneten neuen Studien vor, die eine erneute Bewertung dieser Fragestellung ermöglichen. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt. Demgegenüber wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass VRd eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Darüber hinaus entspricht auch die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>wenn die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>Aus Sicht von Johnson & Johnson werden die Bedingungen durch VRd erfüllt, sodass die Wiederaufnahme von VRd als zVT gerechtfertigt ist.</p> <p>Im Folgenden wird aufgezeigt, inwiefern und warum VRd den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln im deutschen Versorgungsalltag regelhaft vorgezogen wird.</p> <p>a) VRd in den Leitlinien und klinischen Studien</p> <p>VRd ist auf Basis der Empfehlung der aktuell gültigen Fassung der S3-Leitlinie (3) eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet. Klinische Experten in Deutschland bezeichnen das Regime als „Standardtherapie“ im gegenständlichen</p>	<p>bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesbezüglich konnte eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Insgesamt entspricht die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Anwendungsgebiet (4, 5). Der Umstand, dass die deutsche Studiengruppe GMMG (German-Speaking Myeloma Multicenter Group) bei neudiagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, zwei multizentrische randomisierte kontrollierte Studien auch in deutschen Studienzentren gegen die Vergleichstherapie VRd durchführt (siehe Tabelle 1), zeigt darüber hinaus, dass diese als Standardtherapie angesehene Kombination auch in Deutschland gegenüber den anderen verfügbaren Therapieregimen vorgezogen wird.</p> <p>Tabelle 1: Übersicht der in Deutschland laufenden Studien mit VRd als Komparator</p> <table border="1" data-bbox="291 957 1395 1173"> <thead> <tr> <th>Studiename</th> <th>NCT-Nr.</th> <th>Rekrutierungszeitraum</th> <th>Anzahl Studienteilnehmer</th> <th>Intervention vs. Komparator (Kurzform)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GMMG HD6 (5)</td> <td>NCT02495922</td> <td>29.06.2015 – 11.09.2017</td> <td>564</td> <td>Elo-VRd vs. VRd</td> </tr> <tr> <td>GMMG HD7 (6)</td> <td>NCT03617731</td> <td>23.10.2018 – 22.09.2020</td> <td>660</td> <td>Isa-VRd vs. VRd</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzungen: Elo: Elotuzumab; GMMG: German-Speaking Myeloma Multicenter Group; Isa: Isatuximab; VRd: Veliparib-Restorinib-Dexamethason.</p>	Studiename	NCT-Nr.	Rekrutierungszeitraum	Anzahl Studienteilnehmer	Intervention vs. Komparator (Kurzform)	GMMG HD6 (5)	NCT02495922	29.06.2015 – 11.09.2017	564	Elo-VRd vs. VRd	GMMG HD7 (6)	NCT03617731	23.10.2018 – 22.09.2020	660	Isa-VRd vs. VRd	Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Somit ist die Studie PERSEUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.
Studiename	NCT-Nr.	Rekrutierungszeitraum	Anzahl Studienteilnehmer	Intervention vs. Komparator (Kurzform)													
GMMG HD6 (5)	NCT02495922	29.06.2015 – 11.09.2017	564	Elo-VRd vs. VRd													
GMMG HD7 (6)	NCT03617731	23.10.2018 – 22.09.2020	660	Isa-VRd vs. VRd													

b) Überlegene Wirksamkeit und Sicherheit von VRd

Die Daten einer integrativen Analyse europäischer Studien (GEM2012 und GEM2005 sowie IFM2009 und IFM2013-04) deuten auf eine bessere Wirksamkeit (tiefere Remissionsraten von VRd verglichen mit VTd) bei besserer Verträglichkeit hin (7).

Tabelle 2: Vergleich der Wirksamkeit von VRd gegenüber VTd

Endpunkt / Zeitpunkt	VRD (GEM2012)	VTD (GEM2005)	Odds [95% CI]
	N=407	N=129	
≥VGPR			
nach Induktion (n (%))	270 (66,3%)	66 (51,2%)	1,87 [1,37-2,56]
nach Transplantation (n (%))	303 (74,4%)	69 (53,5%)	2,52 [1,81-3,54]
MRD-Negativität (10⁻⁴)			
nach Induktion (n (%))	190 (46,7%)	45 (34,9%)	1,39 [1,00-1,93]
nach Transplantation (n (%))	254 (62,4%)	61 (47,3%)	1,70 [1,23-2,30]
≥VGPR und MRD-Negativität (10⁻⁴)			
nach Induktion (n (%))	171 (42,0%)	34 (26,4%)	1,49 [1,05-2,11]
nach Transplantation (n (%))	240 (59,0%)	46 (35,7%)	1,98 [1,42-2,76]
Endpunkt / Zeitpunkt	VRD (IFM2009)	VTD (IFM2013-04)	Odds (95% CI)
	N=331	N=154	
≥VGPR			
nach Induktion (n (%))	189 (57,1%)	87 (56,5%)	1,06 [0,80-1,41]

Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); VCD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VRD: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Quelle: (7)</p> <p>Eine erst kürzlich publizierte große Kohortenstudie aus Norwegen hat eine Überlegenheit von VRd gegenüber VCd sowohl in Hinblick auf das Ansprechen als auch hinsichtlich des PFS und des Gesamtüberlebens gezeigt (8).</p> <p>Tabelle 3: Vergleich der Wirksamkeit von VCd gegenüber VRd in einer norwegischen Kohortenstudie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Zeitpunkt / Endpunkt</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">VCD</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">VRD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">682</td> <td style="text-align: center;">332</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="background-color: #d3d3d3;">Ansprechen vor der Transplantation</td> </tr> <tr> <td>nCR/CR/sCR</td> <td style="text-align: center;">92 (16%)</td> <td style="text-align: center;">79 (26%)</td> </tr> <tr> <td>VGPR</td> <td style="text-align: center;">191 (33%)</td> <td style="text-align: center;">147 (48%)</td> </tr> <tr> <td>≥VGPR</td> <td style="text-align: center;">49%</td> <td style="text-align: center;">74%</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td style="text-align: center;">247 (43%)</td> <td style="text-align: center;">76 (25%)</td> </tr> <tr> <td>Gesamtansprechen (≥PR)</td> <td style="text-align: center;">92%</td> <td style="text-align: center;">99%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="background-color: #d3d3d3;">Ansprechen 3 Monate nach Transplantation</td> </tr> </tbody> </table>	Zeitpunkt / Endpunkt	VCD	VRD		682	332	Ansprechen vor der Transplantation			nCR/CR/sCR	92 (16%)	79 (26%)	VGPR	191 (33%)	147 (48%)	≥VGPR	49%	74%	PR	247 (43%)	76 (25%)	Gesamtansprechen (≥PR)	92%	99%	Ansprechen 3 Monate nach Transplantation			
Zeitpunkt / Endpunkt	VCD	VRD																											
	682	332																											
Ansprechen vor der Transplantation																													
nCR/CR/sCR	92 (16%)	79 (26%)																											
VGPR	191 (33%)	147 (48%)																											
≥VGPR	49%	74%																											
PR	247 (43%)	76 (25%)																											
Gesamtansprechen (≥PR)	92%	99%																											
Ansprechen 3 Monate nach Transplantation																													

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)
	nCR/CR/sCR	210 (35%)	162 (52%)	
	VGPR	243 (41%)	117 (37%)	
	≥VGPR	76%	89%	<0,001
	PR	111 (19%)	27 (9%)	
	Gesamtansprechen (≥PR)	95%	98%	<0,001
	Ansprechen Intention-to-treat analysis			
	≥VGPR vor Transplantation	295 (47%)	235 (73%)	<0,001
	≥VGPR 3 Monate nach Transplantation	477 (74%)	292 (88%)	<0.001
	Ereigniszeitanalysen (HR)			
	PFS	2.08 (1.49-2.91)		<0,001
	OS	1.72 (0.82-3.59)		0,151
	Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response) ; nCR: nahezu CR (near CR); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response);VCD: Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VRD: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: (8)			

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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 durch Lenalidomid hervorgerufene bessere Wirksamkeit der Lenalidomid-haltigen Dreifachkombination im Vergleich zur Cyclophosphamid-haltigen Dreifachkombination spiegelt sich auch im direkten Vergleich KRd gegenüber KCd wider.</p> <p>In der randomisierten kontrollierten Phase II-Studie FORTE erhielten neudiagnostizierte transplantationsgeeignete Patienten zur Induktion und Konsolidierung jeweils 4 Zyklen KRd bzw. KCd, unterbrochen von einer Hochdosistherapie mit anschließender ASZT (Arm KRd+ASZT bzw. KCd+ASZT) (9). Um den Einfluss der ASZT zu untersuchen, erhielten in einem weiteren Arm die Patienten eine Induktion und Konsolidierung mit KRd und statt der Stammzelltransplantation weitere 4 Zyklen KRd (KRd12).</p> <p>Demnach sind nicht nur die Ansprechraten zum Ende der Konsolidierungstherapie für KRd+ASZT besser als für KCd+ASZT (s. Tabelle 5), sondern diese drücken sich auch in einem besseren PFS bei den mit KRd+ASZT-behandelten Patienten aus (s. Tabelle 6).</p> <p>Des Weiteren ist den Ergebnissen der Studie zu entnehmen, dass das Ansprechen zum Ende der Konsolidierungstherapie mit 12 durchgängigen Zyklen KRd ohne Durchführung einer ASZT (KRd12) besser ist als bei Behandlung mit KCd und</p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																		
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>durchgeführter ASZT (KcD+ASZT) (s. Tabelle 5). Dieses Ergebnis wird durch die für das PFS und das Gesamtüberleben erhaltenen Resultate bestätigt. Im Gegensatz zum Vergleich KRd+ASZT vs. KRd12 liegt für den Vergleich KRd12 vs KcD+ASZT kein statistisch signifikanter Vorteil für die ASZT-enthaltende Sequenz vor (s. Tabelle 6).</p> <table border="1" data-bbox="286 762 1272 1393"> <thead> <tr> <th></th> <th>KRd+ASZT</th> <th>KRd12</th> <th>KcD+ASZT</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>N=158</td> <td>N=157</td> <td>N=159</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Ansprechen nach Induktion-ASZT-Konsolidierung</td> </tr> <tr> <td>Gesamtansprechen</td> <td>153 (97%)</td> <td>148 (94%)</td> <td>144 (91%)</td> <td>keine Angabe</td> </tr> <tr> <td>sCR</td> <td>72 (46%)</td> <td>69 (44%)</td> <td>51 (32%)</td> <td>0,027</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>13 (8%)</td> <td>20 (13%)</td> <td>15 (9%)</td> <td>keine Angabe</td> </tr> <tr> <td>CR oder besser</td> <td>85 (54%)</td> <td>89 (57%)</td> <td>66 (42%)</td> <td>0,016</td> </tr> <tr> <td>VGPR</td> <td>55 (35%)</td> <td>47 (30%)</td> <td>55 (35%)</td> <td>keine Angabe</td> </tr> <tr> <td>VGPR oder besser</td> <td>140 (89%)</td> <td>136 (87%)</td> <td>121 (76%)</td> <td>0,0070</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>13 (8%)</td> <td>12 (8%)</td> <td>23 (14%)</td> <td>keine Angabe</td> </tr> </tbody> </table>		KRd+ASZT	KRd12	KcD+ASZT	p-Wert		N=158	N=157	N=159		Ansprechen nach Induktion-ASZT-Konsolidierung					Gesamtansprechen	153 (97%)	148 (94%)	144 (91%)	keine Angabe	sCR	72 (46%)	69 (44%)	51 (32%)	0,027	CR	13 (8%)	20 (13%)	15 (9%)	keine Angabe	CR oder besser	85 (54%)	89 (57%)	66 (42%)	0,016	VGPR	55 (35%)	47 (30%)	55 (35%)	keine Angabe	VGPR oder besser	140 (89%)	136 (87%)	121 (76%)	0,0070	PR	13 (8%)	12 (8%)	23 (14%)	keine Angabe	
	KRd+ASZT	KRd12	KcD+ASZT	p-Wert																																																
	N=158	N=157	N=159																																																	
Ansprechen nach Induktion-ASZT-Konsolidierung																																																				
Gesamtansprechen	153 (97%)	148 (94%)	144 (91%)	keine Angabe																																																
sCR	72 (46%)	69 (44%)	51 (32%)	0,027																																																
CR	13 (8%)	20 (13%)	15 (9%)	keine Angabe																																																
CR oder besser	85 (54%)	89 (57%)	66 (42%)	0,016																																																
VGPR	55 (35%)	47 (30%)	55 (35%)	keine Angabe																																																
VGPR oder besser	140 (89%)	136 (87%)	121 (76%)	0,0070																																																
PR	13 (8%)	12 (8%)	23 (14%)	keine Angabe																																																

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="293 528 1272 643"> <tr> <td>MRD-Negativität (10⁵ mittels Durchflusszytometrie)</td> <td>98 (62%)</td> <td>88 (56%)</td> <td>69 (43%)</td> <td>0,0032</td> </tr> </table> <p>Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); KCd: Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); KRd: Carfilzomib - Lenalidomid-Dexamethason; KRd12: 12 Zyklen KRd; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response). Quelle: (9)</p> <p>Durch die Gabe von Cyclophosphamid scheint der Effekt der ASZT verloren zu gehen.</p> <p>Tabelle 4: Vergleich der Ansprechraten von KRd+ASZT gegenüber KCd+ASZT und KRd12 in der Phase II-Studie FORTE</p> <p>Tabelle 5: Vergleich von PFS von KRd+ASZT gegenüber KCd+ASZT und KRd12 in der Phase II-Studie FORTE</p> <table border="1" data-bbox="293 1166 1272 1366"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR (95%-KI)</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>KRd+ASZT vs. KCd+ASZT</td> <td>0,54 (0,38; 0,78)</td> <td>0,0008</td> </tr> <tr> <td>KRd12 vs KCd+ASZT</td> <td>0,88 (0,64; 1,22)</td> <td>0,45</td> </tr> </tbody> </table>					MRD-Negativität (10 ⁵ mittels Durchflusszytometrie)	98 (62%)	88 (56%)	69 (43%)	0,0032		HR (95%-KI)	p-Wert	PFS			KRd+ASZT vs. KCd+ASZT	0,54 (0,38; 0,78)	0,0008	KRd12 vs KCd+ASZT	0,88 (0,64; 1,22)	0,45	
MRD-Negativität (10 ⁵ mittels Durchflusszytometrie)	98 (62%)	88 (56%)	69 (43%)	0,0032																			
	HR (95%-KI)	p-Wert																					
PFS																							
KRd+ASZT vs. KCd+ASZT	0,54 (0,38; 0,78)	0,0008																					
KRd12 vs KCd+ASZT	0,88 (0,64; 1,22)	0,45																					

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)						
	<table border="1" data-bbox="293 528 1272 831"> <tr> <td data-bbox="293 528 663 576">KRd+ASZT vs. KRd12</td> <td data-bbox="663 528 969 576">0,61 (0,43; 0,88)</td> <td data-bbox="969 528 1272 576">0,0084</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 576 1272 831"> Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); KCd: Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); KRd: Carfilzomib - Lenalidomid-Dexamethason; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response). Quelle: (9) </td> </tr> </table> <p data-bbox="293 911 1384 1378">Daten zur Entwicklung einer Neuropathie unter Thalidomid im Vergleich zu Lenalidomid zeigen, dass Thalidomid deutlich neurotoxischer ist. In einer randomisierten klinischen Phase III-Studie, die die Kombination MPR-R (Melphalan, Prednison, Lenalidomid – Lenalidomid) gegenüber MPT-T (Melphalan, Prednison, Thalidomid – Thalidomid) bei nicht transplantierbaren Patienten untersucht hat, konnte gezeigt werden, dass es unter MPT-T zu signifikant mehr CTCAE-Grad 3 und 4 Neuropathien kommt als unter MPR-R (10). Das spiegelt sich auch bereits in der Fachinformation von Lenalidomid wider, in der steht: „<i>Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid, das bekanntermaßen schwere periphere Neuropathie hervorrufen kann. Bei Anwendung von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Melphalan und Prednison oder bei einer Lenalidomid-</i></p>	KRd+ASZT vs. KRd12	0,61 (0,43; 0,88)	0,0084	Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); KCd: Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); KRd: Carfilzomib - Lenalidomid-Dexamethason; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response). Quelle: (9)			
KRd+ASZT vs. KRd12	0,61 (0,43; 0,88)	0,0084						
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); KCd: Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); KRd: Carfilzomib - Lenalidomid-Dexamethason; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response). Quelle: (9)								

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Monotherapie oder bei Langzeitanwendung von Lenalidomid zur Behandlung eines neu diagnostizierten multiplen Myeloms wurde kein Anstieg von peripherer Neuropathie beobachtet. Die Kombination von Lenalidomid mit intravenösem Bortezomib und Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom ist häufiger mit peripherer Neuropathie verbunden. Die Häufigkeit war geringer, wenn Bortezomib subkutan gegeben wurde.“</i> (11) Demgegenüber lautet der Warnhinweis in der Fachinformation von Thalidomid (12): <i>„Eine periphere Neuropathie ist eine sehr häufige und potenziell schwere Nebenwirkung der Behandlung mit Thalidomid, die zu irreversiblen Schäden führen kann. [...] Arzneimittel, die bekanntermaßen mit dem Auftreten einer Neuropathie in Verbindung gebracht werden, sollten bei Patienten, die Thalidomid erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Thalidomid kann zudem eine bestehende Neuropathie potenziell verstärken und sollte daher nicht bei Patienten mit klinischen Zeichen oder Symptomen einer peripheren Neuropathie angewendet werden, es sei denn, der klinische Vorteil überwiegt die Risiken.“</i></p> <p>c) Die Therapiesequenz aus Induktion, ASZT und Konsolidierung mit VRd stellt eine hinreichende Umsetzung der leitliniengemäßen Therapie dar.</p> <p>Das Studiendesign der Studie PERSEUS sieht im Interventionsarm sowie für den Vergleichsarm vor Beginn der Erhaltungstherapiephase 4 Zyklen Induktion, gefolgt von der Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation, sowie 2 Zyklen</p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Konsolidierungstherapie vor. Dieses entspricht den als Standard geltenden 6 Zyklen Induktionstherapie, die durch die Hochdosistherapie und die autologe Stammzelltransplantation unterbrochen werden, bevor die verbleibenden 2 Zyklen der Induktionstherapie, nun als Konsolidierungstherapie bezeichnet, verabreicht werden.</p> <p>Die Entscheidung, in der Studie PERSEUS in beiden Studienarmen eine Konsolidierungstherapie über zwei Zyklen durchzuführen, beruht insbesondere auf dem Ziel, vor Beginn der Erhaltungstherapie ein möglichst tiefes Ansprechen zu erreichen. Auch in der Studie CASSIOPEIA, die zur Zulassung von D-VTd geführt hat und auf deren Basis der G-BA für die Kombination D-VTd einen Zusatznutzen beschlossen hat (13), wurde eine Konsolidierungstherapie durchgeführt. Die S3-Leitlinie führt aus, dass mit einer Konsolidierung die Remissionstiefe nach der Hochdosistherapie noch einmal vertieft werden soll und dass mehrere Studien eine Verbesserung des Ansprechens und teilweise auch des PFS zeigen, während bisher keine Daten für einen Vorteil im Gesamtüberleben vorliegen (3).</p> <p>Das leitlinienkonforme Therapieziel für Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom vor Beginn der Erhaltungstherapie ist das Erreichen eines möglichst tiefen Ansprechens. So steht auch in den Hinweisen zur Anwendung von VcD zur</p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms in der Off-Label Anlage zur Arzneimittel-Richtlinie, dass das Behandlungsziel der Induktionstherapie mit VCd explizit das Erreichen eines guten Ansprechens, mindestens im Sinne einer sehr guten partiellen Remission (Very Good Partial Remission, VGPR) ist, womit die Relevanz der Ansprechtiefe vor Beginn der Erhaltungstherapie hervorgehoben wird. Daraus folgt auch, dass eine Konsolidierungstherapie nach Stammzelltransplantation, der eine Vertiefung des Ansprechens zugeschrieben wird, geeignet ist, um dieses Therapieziel der Induktionstherapie zu erreichen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die höhere Wirksamkeit von VRd gegenüber VTd und VCd, sowie das im Vergleich günstigere Toxizitätsprofil führen im Versorgungsalltag zu einem regelhaften Vorzug von VRd gegenüber anderen Therapieoptionen innerhalb der zVT. Zusätzlich zur aktuellen Festlegung des G-BA ist VRd gemäß § 6 Absatz 2 AM-NutzenV eine Behandlungsoption im Rahmen der zVT. Insgesamt stellt die Gabe von VRd im Vergleichsarm der Studie PERSEUS eine hinreichende Umsetzung der zVT dar. Folglich ist der Vergleich mit VRd in der Studie PERSEUS geeignet, um den Zusatznutzen von D-VRd als Induktions- und Konsolidierungstherapie für den deutschen Versorgungsalltag zu zeigen.</p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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)
u.a. S. 1.17 S. 1.18	<p>2 Eignung der Studie PERSEUS zur Ableitung eines Zusatznutzens</p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor.“</p> <p>„Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie PERSEUS für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) sieht gemäß ihrer im Oktober 2024 aktualisierten Onkopedia-Leitlinie auf Basis der Ergebnisse der Studie PERSEUS die hier bewertungsgegenständliche Kombination D-VRd als neuen Standard im Anwendungsgebiet an (14). Die anti-CD38- und</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie. Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können³. Die EMA hat daher für VRd keine positive Empfehlung für eine Zulassung für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ausgesprochen bzw. die positive Empfehlung auf Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eingeschränkt. Im entsprechenden European Public</p>

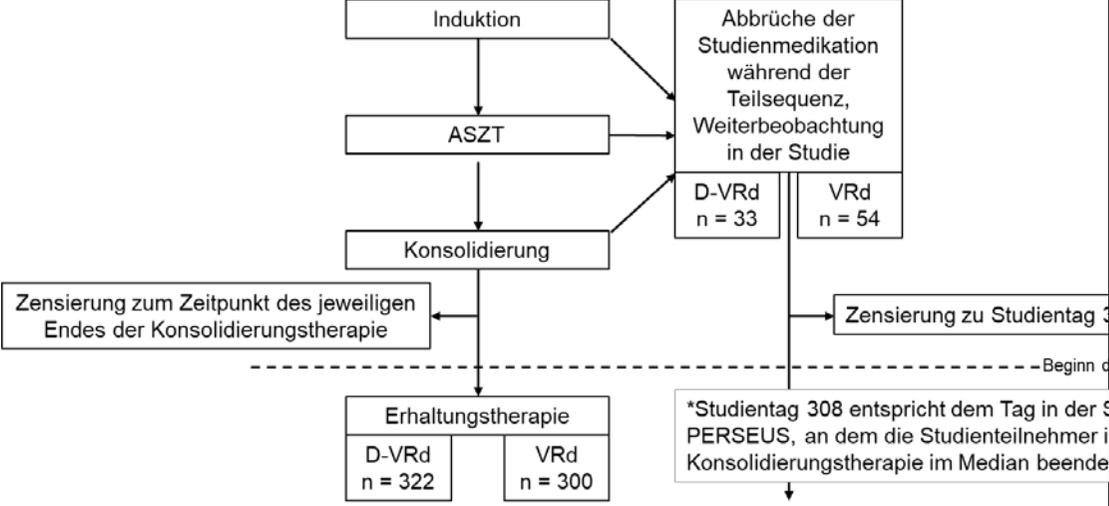
Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Bortezomib-basierten Vierfachkombinationen ersetzen im Anwendungsgebiet vollständig die Empfehlung der Bortezomib-basierten Dreifachkombinationen.</p> <p>Die Studie PERSEUS wird als „praxisverändernd“ bezeichnet (15) und ihre Ergebnisse führen nach ihrer Veröffentlichung sehr schnell zur deutschlandweiten Anerkennung von D-VRd als neuem Therapiestandard in der Erstbehandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Wie unter 1. erläutert, ist die Studie PERSEUS geeignet, um den Zusatznutzen von D-VRd für den deutschen Versorgungsalltag zu zeigen. Auf Basis der Ergebnisse der Studie PERSEUS kann sowohl für die Teilsequenz bestehend aus Induktion mit D-VRd gefolgt von ASZT und Konsolidierung mit D-VRd als auch für die Gesamtsequenz über die gesamte Studiendauer einschließlich der Therapie mit D-R während der Erhaltungsphase jeweils, wie im Dossier beschrieben, ein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>2.1 Teilsequenz</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG fand das Ergebnis für die Teilsequenz keine Erwähnung. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle die Methodik für die Auswertung zur Teilsequenz und die Bedeutung der Ergebnisse ausführlich dargestellt. Zur Beurteilung des Zusatznutzens von D-VRd als Induktions- und Konsolidierungstherapie wurde im Dossier eine post hoc-Analyse zum Zeitpunkt des</p>	<p>Assessment Report (EPAR)³ wurde diesbezüglich ausgeführt, dass sich die EMA erneut mit der Frage der Zulassung von VRd für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, befassen wird, sobald neue geeignete Evidenz zu dieser Fragestellung vorliegt. Seit dieser Entscheidung der EMA zum dargelegten Sachverhalt liegen jedoch keine geeigneten neuen Studien vor, die eine erneute Bewertung dieser Fragestellung ermöglichen. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt. Demgegenüber wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass VRd eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Darüber hinaus entspricht auch die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesbezüglich konnte eine konsolidierende</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Endes der Konsolidierung eingereicht. Die Endpunkte des Ansprechens und der MRD-Negativität zum Ende der Konsolidierung wurden präspezifiziert erhoben, da ein möglichst tiefes Ansprechen das Therapieziel dieser Therapiephase darstellt.</p> <p><u>Methodik der post hoc Analyse der Teilsequenz</u></p> <p>In der Auswertung der Teilsequenz in der Studie PERSEUS sollte unter Berücksichtigung der Diskussion zu und in Einklang mit Addendum A20-50 zur Nutzenbewertung der Studie CASSIOPEIA (16) jeglicher Einfluss der Erhaltungstherapiephase ausgeschlossen werden. Da nicht alle Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie zum selben Datum beenden, werden in der im Dossier präsentierten post hoc-Analyse für die Teilsequenz für alle Studienteilnehmer jeweils ihre individuellen Enddaten berücksichtigt. Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung dieser post hoc-Analyse.</p>	<p>antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Insgesamt entspricht die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Somit ist die Studie PERSEUS für die Bewertung des Zusatznutzens von</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Abbildung 1: Schematische Darstellung der post hoc-Analyse für die Teilsequenz der Studie PERSEUS</p> <p>Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Morbidität werden für jeden Studienteilnehmer sämtliche Erhebungen nur bis zu einem Tag vor dem Datum des ersten Tages der Erhaltungstherapie (Zyklus 7 Tag 1) bzw. für die Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und</p>	<p>Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich des Datums des ersten Tages der Erhaltungstherapie (Zyklus 7 Tag 1) berücksichtigt (die Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte erfolgen jeweils vor Gabe der Medikation und somit vor der ersten Gabe der Erhaltungstherapie). Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen, weil sie die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen haben, werden zu Tag 308 zensiert (D-VRd n=33; VRd n=54). Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen (D-VRd n=322; VRd n=300), ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden (s. Abbildung 2). Für die Endpunkte der Kategorie Verträglichkeit werden die Ereignisse berücksichtigt, die den Therapiephasen „Induktion“, „Pre-ASZT“, „ASZT“ oder „Konsolidierung“ zugeordnet sind. Auf diese Weise ist gewährleistet, dass nur die Effekte bis zur abgeschlossenen Konsolidierung gezeigt werden und die Beobachtungsdauern möglichst gleich sind.</p>	

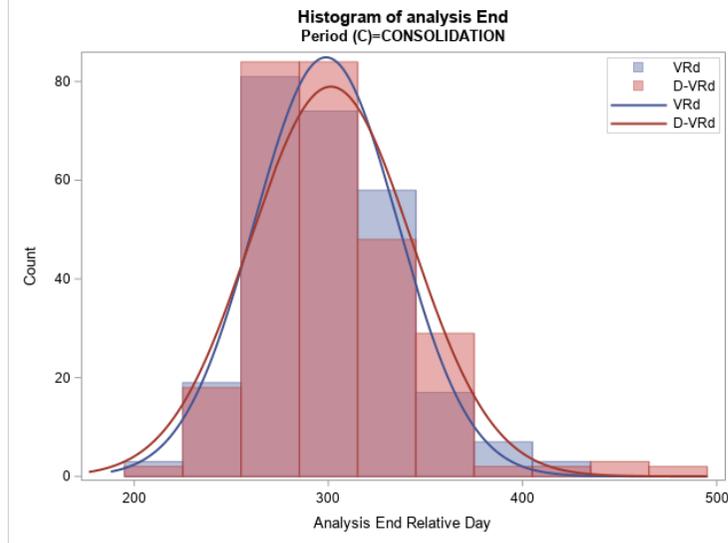


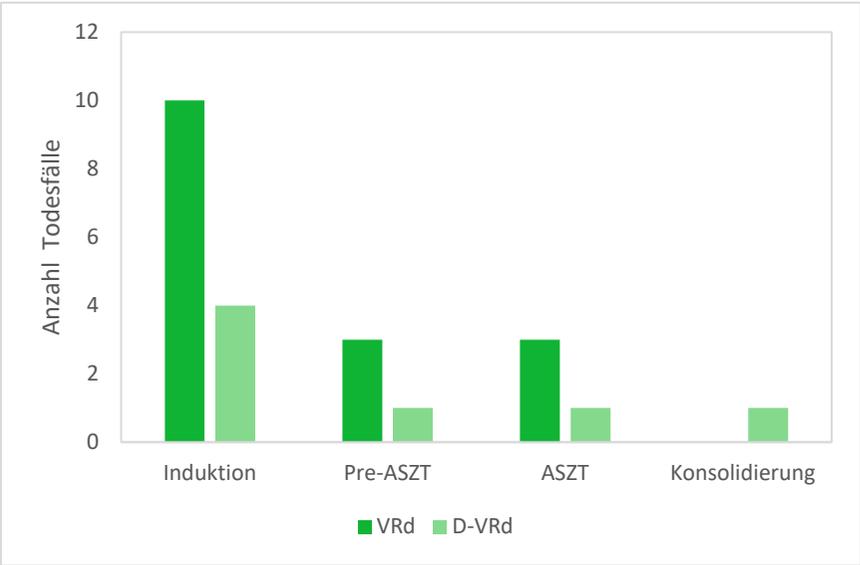
Abbildung 2: Ableitung der Zensierung an Studientag 308 für diejenigen Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen haben, für die post hoc-Analyse für die Teilsequenz der Studie PERSEUS

Die Methodik der im Dossier präsentierten post hoc-Analyse für die Teilsequenz der Studie PERSEUS ist aus Sicht von Johnson & Johnson geeignet, um den Zusatznutzen von D-VRd als Induktions- und Konsolidierungstherapie zu zeigen.

Ergebnisse für die Teilsequenz

Signifikant weniger Studienteilnehmer haben bis zum Ende der Konsolidierungstherapie *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) (8 vs. 19; HR=0,40 [0,17; 0,91]; p=0,0294). Dieser patientenrelevante Vorteil in der Sicherheit der Daratumumab-Kombination zeigt sich numerisch auch in der Mortalität (7 vs. 16; HR=0,43 [0,18; 1,05]; p=0,0638). Auch für die *UE*, die zum Tod führen (6 vs. 12; HR=0,49 [0,18; 1,301]; p=0,1516) besteht ein

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit D-VRd, der das Ergebnis in der Mortalität in diesem Therapieabschnitt stark beeinflusst.</p>  <table border="1"><caption>Data for Abbildung 3: Todesfälle je Therapiephase</caption><thead><tr><th>Therapiephase</th><th>VRd (Anzahl Todesfälle)</th><th>D-VRd (Anzahl Todesfälle)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Induktion</td><td>10</td><td>4</td></tr><tr><td>Pre-ASZT</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>ASZT</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>Konsolidierung</td><td>0</td><td>1</td></tr></tbody></table> <p>Abbildung 3: Todesfälle je Therapiephase innerhalb der Teilsequenz in der Studie PERSEUS</p>	Therapiephase	VRd (Anzahl Todesfälle)	D-VRd (Anzahl Todesfälle)	Induktion	10	4	Pre-ASZT	3	1	ASZT	3	1	Konsolidierung	0	1	
Therapiephase	VRd (Anzahl Todesfälle)	D-VRd (Anzahl Todesfälle)															
Induktion	10	4															
Pre-ASZT	3	1															
ASZT	3	1															
Konsolidierung	0	1															

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Der überwiegende Teil der frühen Todesfälle tritt bereits während der Phase der Induktion auf (s. Abbildung 3) und ist demnach nicht in der Toxizität der Hochdosis-Chemotherapie begründet. Dies spricht dafür, dass diese Ereignisse auf das Myelom selbst zurückzuführen sind, das in diesem Stadium noch nicht ausreichend kontrolliert ist. Das Ergebnis in der Mortalität in der Teilsequenz drückt die Frühmortalität beim Multiplen Myelom aus. Die Studie PERSEUS zeigt, dass durch die schnellere, tiefere Krankheitskontrolle, die durch die Hinzunahme von Daratumumab zum Triplet erreicht wird, die Frühmortalität reduziert werden kann. Auch das leitlinienkonforme Therapieziel eines tiefen Ansprechens wird signifikant häufiger unter der Kombination mit Daratumumab erzielt. So erreichen zum Ende der Konsolidierungstherapie signifikant mehr Patienten MRD-Negativität und ein mindestens vollständiges Ansprechen (57,5 % vs. 32,5 %; OR=2,79 [2,06; 3,78]; p<0,0001).</p> <p>2.2 Gesamtsequenz</p> <p>Im Interventionsarm der Studie PERSEUS wird eine neue Behandlungsstrategie untersucht. Das Ziel einer Erhaltungstherapie ist es, den Zustand der Patienten, der durch die Wirkung von Induktion, ASZT und ggf. Konsolidierung erreicht wird, letztlich ausgedrückt durch die jeweilige Ansprechtiefe, solange es geht aufrechtzuerhalten. Im Gegensatz zur standardmäßigen Therapiesequenz wird in der Studie PERSEUS vor</p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Beginn der alleinigen Erhaltungstherapie mit Lenalidomid das Erreichen einer <u>bestimmten</u> Ansprechtiefe angestrebt: Durch die Weiterführung der Daratumumab-Gabe in der Erhaltungstherapiephase zusätzlich zu Lenalidomid über mindestens zwei Jahre soll der Anteil an Studienteilnehmern, die eine komplette Remission und anhaltende MRD-Negativität über mindestens ein Jahr erreichen, gegenüber der Standard Therapiesequenz erhöht werden. Dies entspricht einem Zustand ohne sichtbare Anzeichen der Erkrankung und klinische Symptomatik, der in der Erhaltungstherapiephase mit der Lenalidomid Monotherapie möglichst lange aufrechterhalten werden soll. Bei Verschlechterung der Ansprechtiefe soll die erneute response-adaptierte Aufnahme der D-R-Therapie dazu führen, die Patienten wieder in den Zustand ohne sichtbare Anzeichen der Erkrankung und ohne klinische Symptomatik zurückzuführen, um das Wiederauftreten des Multiplen Myeloms dauerhaft zu verhindern.</p> <p>In einer kürzlich erschienen Publikation deutscher Experten wird die MRD-gesteuerte Intensivierung bzw. Deeskalation der Myelomtherapie diskutiert (17). Die Autoren schlussfolgern, dass dieser patientenindividuelle Ansatz die Chancen auf eine funktionelle Heilung des Multiplen Myeloms erheblich verbessern kann. Dabei heben sie die hohen Raten an anhaltender MRD-Negativität hervor, die v. a. Standardrisiko-Patienten mit Quadrupelett-Induktionsregimen erreichen können (17). Somit</p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>untersucht die Studie PERSEUS erstmals eine Behandlungsstrategie, die gezielt die funktionelle Heilung möglichst vieler Studienteilnehmer anstrebt.</p> <p>Zum 1. Datenschnitt zeigt sich bereits die herausragende Krankheitskontrolle, die mit der neuen Behandlungsstrategie erreicht werden kann: Mit 65 % erreichen nach zwei Jahren Erhaltungstherapie mehr als doppelt so viele Studienteilnehmer den Zustand einer langen und tiefen Remission ohne Symptome der Erkrankung gegenüber 30 % im Vergleichsarm, die mit der Standard-Therapiesequenz behandelt wurden. Nur 4 Patienten haben bisher die Therapie mit der Kombination aus D-R wiederaufgenommen. Konsistent zu dieser anhaltenden Symptomfreiheit war bis zum 1. Datenschnitt im Interventionsarm nur für 33 Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie angezeigt, gegenüber 95 im Kontrollarm (HR=0,31 [0,21; 0,46]; $p < 0,0001$), was einer 69 %-igen Risikoreduktion entspricht. Daraus resultiert auch, dass zu diesem frühen Zeitpunkt innerhalb der Studie, mit nur 47,5 Monaten Follow-up, mit 58 % bereits eine deutliche Reduktion des Risikos für Progression oder Tod durch die Quadruplett-Therapie besteht, die von der zytogenetischen Risikogruppe unabhängig ist. Das geschätzte 4-Jahres-PFS liegt im D-VRd-D-R-Arm bei 84,3 % und bei 67,7 % im VRd-R-Arm.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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 Studie PERSEUS ist geeignet, um den Zusatznutzen sowohl der Teilsequenz bestehend aus Induktion mit D-VRd gefolgt von ASZT und Konsolidierung mit D-VRd als auch der Gesamtsequenz über die gesamte Studiendauer einschließlich der Therapie mit D-R während der Erhaltungsphase zu bewerten. In der Gesamtschau aller Endpunkte ergibt sich in der Teilsequenz ein <u>Hinweis</u> für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination aus D-VRd. Für die Gesamtsequenz, die die MRD-gesteuerte Erhaltungstherapie mit D-R einschließt, besteht in der Gesamtschau aller Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-052: Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms. Datum: 12. Juli 2018.* 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1, in Kraft getreten am 3. Januar 2025. Stand: 3. Januar 2025.* 2025 [abgerufen am: 19.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e V., und der Stiftung Deutsche Krebshilfe. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022.* 2022 [abgerufen am: 19.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
4. Der Arzneimittelbrief. *Daratumumab in der medikamentösen Kombinationstherapie des Multiplen Myeloms bei Patienten nach autologer Blutstammzell-Transplantation [CME].* Jg 58, S 13; Ausgabe 02, 2024.
5. Mai EK, Goldschmidt H, Miah K, Bertsch U, Besemer B, Hänel M, et al. *Elotuzumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD6): results from a randomised, phase 3 trial.* The Lancet Haematology. 2024;11(2):e101-e113.
6. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, Fenk R, Nievergall E, Tichy D, et al. *Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial.* Lancet Haematol. 2022;9(11):e810-e821.
7. Rosiñol L, Hebraud B, Oriol A, Colin AL, Ríos Tamayo R, Hulin C, et al. *Integrated analysis of randomized controlled trials evaluating bortezomib + lenalidomide + dexamethasone or bortezomib + thalidomide + dexamethasone induction in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma.* Front Oncol. 2023;13:1197340.
8. Nørgaard JN, Moore KLF, Slørdahl TS, Vik A, Tvedt THA, Schjesvold F. *VRD versus VCD as induction therapy before autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a nationwide population-based study.* Blood Cancer Journal. 2024;14(1):60.
9. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, Bertamini L, Belotti A, Galli M, et al. *Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial.* The Lancet Oncology. 2021;22(12):1705-1720.
10. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, Salomo M, Bos GM, Levin MD, et al. *Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma.* Blood. 2016;127(9):1109-1116.

11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation. REVLIMID® Hartkapseln. Stand: September 2023.* 2023.
12. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation. THALIDOMID BMS® 50 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2023.* 2023.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason). Vom 20. August 2020.* 2020 [abgerufen am: 19.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4426/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_BAnz.pdf.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Onkologia-Leitlinien Multiples Myelom. Stand: Oktober 2024.* 2024 [abgerufen am: 19.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
15. Julius-Maximilians-Universität Würzburg. *Praxisverändernde Studie zur Therapie bei Knochenmarkkrebs.* 2025 [abgerufen am: 19.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.uni-wuerzburg.de/aktuelles/pressemitteilungen/single/news/praxisveraendernde-studie-zur-therapie-bei-knochenmarkkrebs/>
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 949. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Addendum zum Auftrag A20-15. Auftrag: A20-50. Stand: 16.07.2020.* 2020 [abgerufen am: 19.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3745/2020-08-20_Addendum-IQWiG_Daratumumab_D-522.pdf.
17. Engelhardt M, Kortüm KM, Goldschmidt H, Merz M. *Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously impossible.* *Haematologica.* 2024;109(8):2420-2435.

5.2 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	21. März 2025
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Johnson&Johnson hat zum Verfahrensstart am 01.12.2024 ein Nutzendossier zu Daratumumab (Darzalex[®]) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, nach § 35a SGB V eingereicht. Die zugehörige Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 03.03.2025 veröffentlicht.</p> <p>Als pharmazeutischer Hersteller des onkologischen Arzneimittels Isatuximab (SARCLISA[®]) im Vertrieb und in der Entwicklung für die Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Multiplem Myelom nimmt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, wie folgt Stellung.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) ist eine etablierte und relevante Therapieoption, insbesondere als Studienkomparator in der klinischen Praxis</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Nutzenbewertung des IQWiG zu Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ist die vom G-BA festgelegte und nach Einreichung des Dossiers geänderte zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu entnehmen. Diese umfasst eine Induktionstherapie aus D-VTd oder VTd oder VCd (bei Vorliegen einer peripheren Polyneuropathie oder Risiko hierfür), gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation, einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd (falls dies als Induktionstherapie verwendet wurde) und einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Die im Vergleichsarm der PERSEUS-Studie eingesetzte Kombination VRd ist nicht Bestandteil der zVT.</p> <p>Sanofi stimmt der von Johnson&Johnson dargestellten Bedeutung von VRd in der Regelversorgung und der klinischen Forschung zu und bedauert, dass der G-BA dies nicht in der Festlegung der zVT berücksichtigt. Der Stellenwert von VRd in der klinischen Forschung zeigt sich daran, dass in mehreren aktuellen Studien VRd in dieser Indikation als Komparator eingesetzt wird.</p> <p>Ergänzend ist zu beachten, dass die verschiedenen Bortezomib-basierten Dreifachkombinationen sich außerdem im Sicherheitsprofil unterscheiden: Kombinationen mit</p>	<p>bestimmten Optionen für die Induktionstherapie. Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können³. Die EMA hat daher für VRd keine positive Empfehlung für eine Zulassung für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ausgesprochen bzw. die positive Empfehlung auf Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eingeschränkt. Im entsprechenden European Public Assessment Report (EPAR)³ wurde diesbezüglich ausgeführt, dass sich die EMA erneut mit der Frage der Zulassung von VRd für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, befassen wird, sobald neue geeignete Evidenz zu dieser Fragestellung vorliegt. Seit dieser Entscheidung der EMA zum dargelegten Sachverhalt liegen jedoch keine geeigneten neuen Studien vor, die eine erneute Bewertung dieser Fragestellung ermöglichen. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt. Demgegenüber wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass VRd eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cyclophosphamid zeigen eine höhere Hämatotoxizität, Kombinationen mit Thalidomid eine höhere Neurotoxizität. VRd wird daher bei ASZT-geeigneten Patienten mit definiertem Risikoprofil bevorzugt.</p>	<p>Darüber hinaus entspricht auch die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesbezüglich konnte eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Insgesamt entspricht die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Somit ist die Studie PERSEUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</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:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex® Vorgangsnummer: 2024-11-15-D-1138
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im neu zugelassenen Anwendungsgebiet ist Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (DVRd) indiziert zur Behandlung von Patient:innen mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet ist.¹ Im Rahmen des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens 2024-11-15-D-1138 wurde die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 03.03.2025 veröffentlicht.²</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen. Die in der Studie PERSEUS durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie entspricht laut IQWiG nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Daher ist die Studie PERSEUS aus Sicht des IQWiG nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der festgelegten zVT abzuleiten.</p> <p>Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®) und Elotuzumab (Empliciti®) vertreibt BMS 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, zur Nutzenbewertung von Daratumumab Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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. I.11- I.12	<p>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><i>Der G-BA legt im vorliegenden Anwendungsgebiet von Daratumumab die folgende zVT fest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>eine Induktionstherapie bestehend aus:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)</i> A. <i>oder</i> ○ <i>Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)</i> B. <i>oder</i> ○ <i>Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)</i> • <i>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation</i> • <i>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd) bestehend aus:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason</i> • <i>gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Lenalidomid</i> 	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie. Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können³. Die EMA hat daher für VRd keine positive Empfehlung für eine Zulassung für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ausgesprochen bzw. die positive Empfehlung auf Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eingeschränkt. Im entsprechenden European Public Assessment Report (EPAR)³ wurde diesbezüglich ausgeführt, dass sich die EMA erneut mit der Frage der Zulassung von VRd für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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><i>Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (19.11.2024) am 26.11.2024 angepasst. Der pU bezieht sich bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier maßgeblich auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2018. Dabei sieht der pU eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifachkombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie an.</i></p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>BMS begrüßt grundsätzlich die zeitnahe Anpassung der zVT an neue Leitlinienempfehlungen, G-BA-Beschlüsse und Rückmeldungen der klinischen Experten zur Versorgungspraxis im jeweiligen Anwendungsgebiet. Dessen ungeachtet möchte BMS darauf hinweisen, dass es für pharmazeutische Unternehmer (pU) im Rahmen der jahrelangen Studienplanung und -durchführung herausfordernd sein kann, den sich permanent verändernden Ansprüchen an einen Studienkomparator im Indikationsgebiet gerecht zu werden, insbesondere wenn sich die zVT nach Einreichung des Nutzendossiers erneut ändert.</p>	<p>Stammzelltransplantation geeignet sind, befasst wird, sobald neue geeignete Evidenz zu dieser Fragestellung vorliegt. Seit dieser Entscheidung der EMA zum dargelegten Sachverhalt liegen jedoch keine geeigneten neuen Studien vor, die eine erneute Bewertung dieser Fragestellung ermöglichen. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt. Demgegenüber wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass VRd eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Darüber hinaus entspricht auch die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesbezüglich konnte eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Bei der Festlegung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte aus Sicht von BMS berücksichtigt werden, dass sich die Therapielandschaft schnell verändert. Daher scheint eine weniger spezifische Formulierung wie „Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifachkombinationstherapie“, wie sie in der ursprünglichen Festlegung der zVT verwendet wurde, mehr Flexibilität zu bieten und entsprechend geeigneter zu sein.</p> <p>Um der sich ständig verändernden Therapielandschaft Rechnung zu tragen, sollte die zVT aus Sicht von BMS zudem sowohl Therapieoptionen beinhalten, die gemäß der Rückmeldung der klinischen Experten aktueller Therapiestandard sind, als auch Therapieoptionen, die sich neu in der Therapielandschaft etabliert haben. BMS begrüßt daher die Beibehaltung von Lenalidomid als zVT in der Erhaltungstherapie und spricht sich für eine Erweiterung um die neu zugelassene Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Daratumumab aus, sobald diese in den medizinischen Leitlinien empfohlen wird.</p>	<p>Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Insgesamt entspricht die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Somit ist die Studie PERSEUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p>

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. I.17	<p>Anmerkung: Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p><i>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor.</i></p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Aufgrund des Studiendesigns und der gewählten Endpunkte handelt es sich bei der Studie PERSEUS grundsätzlich um eine geeignete Studie, um den Nutzen und Zusatznutzen von VRd im vorliegenden Anwendungsgebiet bewerten zu können. Sollte sich der G-BA daher doch für eine Bewertung der Studienergebnisse entscheiden, sollten aus Sicht von BMS auch die Ergebnisse zu den Morbiditätseindpunkten Progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechen sowie minimale Resterkrankung (MRD) in die Nutzenbewertung einfließen.</p> <p>Die Progressionsfreiheit gilt neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als wesentliches Therapieziel im Multiplen Myelom. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen zentralen</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie. Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können³. Die EMA hat daher für VRd keine positive Empfehlung für eine Zulassung für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ausgesprochen bzw. die positive Empfehlung auf Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eingeschränkt. Im entsprechenden European Public Assessment Report (EPAR)³ wurde diesbezüglich ausgeführt, dass sich die EMA erneut mit der Frage der Zulassung von VRd für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, befassen wird, sobald neue</p>

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>Endpunkt, der in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.</p> <p>Eine Progression stellt für Patient:innen mit Multiplem Myelom ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patient:innen, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat.³ 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.⁴ 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</p>	<p>geeignete Evidenz zu dieser Fragestellung vorliegt. Seit dieser Entscheidung der EMA zum dargelegten Sachverhalt liegen jedoch keine geeigneten neuen Studien vor, die eine erneute Bewertung dieser Fragestellung ermöglichen. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt. Demgegenüber wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass VRd eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Darüber hinaus entspricht auch die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesbezüglich konnte eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen zu vermeiden.⁴ Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.^{5, 6, 7}</p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.⁸ Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.⁹ Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.⁴</p> <p>Nach Überzeugung von BMS handelt es sich auch beim Ansprechen, und insbesondere bei der kompletten Remission (CR) und der Langzeitremission, in der Indikation des Multiplen Myeloms um einen patientenrelevanten Endpunkt. Eine Langzeitremission, verbunden mit einer für den Patienten oder die</p>	<p>Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Insgesamt entspricht die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Somit ist die Studie PERSEUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Patientin spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Das Erreichen einer CR ist für Patient:innen im Anwendungsgebiet eines der Hauptziele der Therapie¹⁰ und ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR ist zudem die Voraussetzung für eine krankheitsfreie Zeit, in der sich der Patient oder die Patientin keiner Therapie mit entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen muss. Unabhängig vom Alter der Patient:innen ist die komplette Remission außerdem eine Voraussetzung für ein Langzeitüberleben.¹⁰</p> <p>Darüber hinaus betrachtet BMS in der Indikation des Multiplen Myeloms die MRD-Negativität als einen sehr wichtigen Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung miteinbezogen werden sollte. Den für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben wichtigen prognostischen Stellenwert des MRD-Status konnten verschiedene Metaanalysen, zuletzt von Munshi et al. aus dem Jahr 2020, bestätigen.¹¹ Dies wird auch in der S3-Leitlinie berücksichtigt.¹²</p> <p>Angesichts der zunehmenden Chronifizierung der Erkrankung und der abnehmenden Verfügbarkeit reifer Ergebnisse zum Gesamtüberleben aber auch zum progressionsfreien Überleben zum Zeitpunkt der Zulassung von neuen Arzneimitteln wird dieser</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Endpunkt auch von den Zulassungsbehörden verstärkt diskutiert. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat die MRD-Negativität im Jahr 2024 als relevanten Endpunkt für die beschleunigte Zulassung von neuen Arzneimitteln akzeptiert.¹³</p> <p>BMS würde es begrüßen, wenn die für die medizinischen Experten und Zulassungsbehörden zunehmende Relevanz des Endpunkts MRD-Negativität auch im Rahmen der Nutzenbewertung gewürdigt wird.</p>	

Literaturverzeichnis

- ¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-darzalex-ii-76_en.pdf, online abgerufen am 24.03.2025
- ² https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8180/2024-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-1138.pdf, online abgerufen am 24.03.2025
- ³ SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy, 19-20.
- ⁴ ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- ⁵ 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
- ⁶ EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2023. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf, online abgerufen am 24.03.2025
- ⁷ 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>, online abgerufen am 24.03.2025
- ⁸ 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.
- ⁹ PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. N Engl J Med, 364, 1046-60.
- ¹⁰ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, online abgerufen am 24.03.2025
- ¹¹ MUNSHI, N. C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K. C, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv. 2020 Dec 8;4(23):5988-5999
- ¹² https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf, online abgerufen am 24.03.2025
- ¹³ <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/april-12-2024-meeting-oncologic-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-04122024#event-information>, online abgerufen am 24.03.2025

5.4 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus der IQWiG Nutzenbewertung zu Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (DVRd) ist zu entnehmen, dass der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) am 26.11.2024 angepasst hat, nachdem das Dossier durch den pU am 19.11.2024 eingereicht wurde (S. I.7).</p> <p>Eine Änderung der ZVT nach Einreichung des Dossiers im Laufe des Nutzenbewertungsverfahrens kann für pharmazeutische Unternehmen ein großes Problem darstellen. Zum einen erschwert es die Möglichkeit, aussagekräftige Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens bereitstellen zu können und zum anderen macht es die Planungssicherheit unmöglich. Anforderungen an die ZVT können hierdurch meistens nicht mehr erfüllt werden – noch kann eine aussagekräftige Evidenz generiert werden.</p> <p>Eine Änderung der ZVT nach Einreichung des Nutzendossiers sollte deshalb vermieden werden.</p> <p>Den Angaben in Modul 3 ist zu entnehmen, dass der G-BA innerhalb eines ersten Beratungsgesprächs die ZVT wie folgt festgelegt hat:</p> <ul style="list-style-type: none">–eine Induktionstherapie bestehend aus:<ul style="list-style-type: none">einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes–gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,–gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid.	<p>Zeitlicher Beratungsverlauf:</p> <p>Unterausschuss Arzneimittel 26. November 2024: Letzte Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In einer nachfolgenden G-BA Beratung wurde die ZVT wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none">–eine Induktionstherapie bestehend aus: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [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]–gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,–gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid <p>Zuletzt hat der G-BA die ZVT in 2024 wie folgt angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none">–eine Induktionstherapie bestehend aus: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) oder Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)–gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation–gefolgt von einer Konsolidierungstherapie (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd) bestehend aus: Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason–gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid <p>Der pU selbst definiert – nach den 2 Beratungsgesprächen – in seinem Dossier als ZVT:</p> <ul style="list-style-type: none">–eine Induktionstherapie bestehend aus: Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes,	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, -gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen 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)
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	

Literaturverzeichnis

n.v.

5.5 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. März 2025 eine Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Daratumumab ist zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Induktionstherapie bestehend aus mehreren Therapieoptionen gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd), gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid, fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte randomisierte Studie wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt, da die darin im Kontrollarm eingesetzte Induktions- und Konsolidierungstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspräche. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</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:

5.6 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab, Darzalex®
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 03.03.2025 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Daratumumab, Handelsname Darzalex®, in der folgenden Indikation [1]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. <p>Gilead Sciences GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung zu folgendem Thema:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anmerkung IQWiG:</p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG folgende Anmerkungen auf: „Der pU bezieht sich bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier maßgeblich auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2018. Dabei sieht der pU eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifachkombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid als zweckmäßige</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie. Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms festgestellt, dass für</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie an. Diese Festlegung des pU stimmt aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Dossiereinreichung nicht mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA überein. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 26.11.2024. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.“</p> <p>Position Gilead:</p> <p>Die Induktionstherapie aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) wurde trotz fehlender Zulassung in der Onkopedia-Leitlinie für das multiple Myelom (MM) aus dem Jahr 2018 für die Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind, empfohlen [2]. Zudem beauftragte der G-BA die Expertengruppen Off-Label im Oktober 2018 mit der Bewertung von VRd zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten MM. Diese Bewertung wurde jedoch nicht abgeschlossen, da die Expertengruppe Off-Label Onkologie im Februar 2019 beschlossen hat, den Auftragsteil, der sich auf die Bewertung von VRd bezog, zurückzugeben [3]. Laut den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Teilrücknahme dieses Auftrags stand im Public Assessment Report zur 2019 erteilten Zulassungserweiterung von Lenalidomid, dass in der Patientengruppe, die für eine ASZT geeignet ist, die Feststellung einer Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von VRd im Vergleich zur Standardtherapie nicht möglich war [3].</p> <p>Trotz dieser Auftragsrückgabe wurde VRd im Mai 2020 im Rahmen der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Studiengruppe Multiples</p>	<p>Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können. Die EMA hat daher für VRd keine positive Empfehlung für eine Zulassung für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ausgesprochen bzw. die positive Empfehlung auf Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eingeschränkt. Im entsprechenden European Public Assessment Report (EPAR) wurde diesbezüglich ausgeführt, dass sich die EMA erneut mit der Frage der Zulassung von VRd für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, befassen wird, sobald neue geeignete Evidenz zu dieser Fragestellung vorliegt. Seit dieser Entscheidung der EMA zum dargelegten Sachverhalt liegen jedoch keine geeigneten neuen Studien vor, die eine erneute Bewertung dieser Fragestellung ermöglichen. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt. Demgegenüber wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass VRd eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Darüber hinaus entspricht auch die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Konsolidierungstherapie mit VRd</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Myelom (DSMM) und der German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) weiterhin als empfohlene Kombination zur Induktionstherapie bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit ASZT geeignet sind, angegeben [4].</p> <p>Bei der Feststellung, ob VRd als eine relevante zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen werden sollte, sollten die Aussagen der behandelnden Ärzte sowie der tatsächliche Einsatz in dieser Patientengruppe in der Versorgungsrealität berücksichtigt werden.</p>	<p>nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesbezüglich konnte eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Insgesamt entspricht die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Somit ist die Studie PERSEUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8180/2024-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-1138.pdf. [Zugriff am: 24.03.2025]
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Multiples Myelom. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Teilrücknahme eines Auftrags an die Expertengruppen Off-Label. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6028/2019-09-19_AM-RL-VI_Teilruecknahme-Auftrag_Induktionstherapie-multiples-Myelom_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.03.2025]
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V. Daratumumab (neues Anwendungsgebiet, Multiples Myelom, für Stammzelltransplantation geeignet, Erstlinie). 2020.

5.7 Stellungnahme DGHO; DSMM; GMMG

Datum	24. März 2025
Stellungnahme zu	Daratumumab
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom</i> <i>GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses Verfahren betrifft die Anwendung von Daratumumab (Darzalex®) in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms (MM) bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet (autoSZT) sind. Daratumumab ist jetzt auch zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab</p> <table border="1" data-bbox="163 778 1377 1361"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 778 680 954" rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th> <th colspan="2" data-bbox="680 778 1030 866">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="1030 778 1377 866">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="680 866 864 954">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="864 866 1030 954">Ergebnis-sicherheit</th> <th data-bbox="1030 866 1214 954">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1214 866 1377 954">Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 954 680 1361"> Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason • Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason • Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason Hochdosistherapie <ul style="list-style-type: none"> • mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Erhaltung <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid </td> <td data-bbox="680 954 864 1361"> beträchtlich </td> <td data-bbox="864 954 1030 1361"> Anhaltspunkt </td> <td data-bbox="1030 954 1214 1361"> nicht belegt </td> <td data-bbox="1214 954 1377 1361"> - </td> </tr> </tbody> </table>	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason • Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason • Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason Hochdosistherapie <ul style="list-style-type: none"> • mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Erhaltung <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid 	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>			
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG														
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit														
Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason • Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason • Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason Hochdosistherapie <ul style="list-style-type: none"> • mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Erhaltung <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid 	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-														

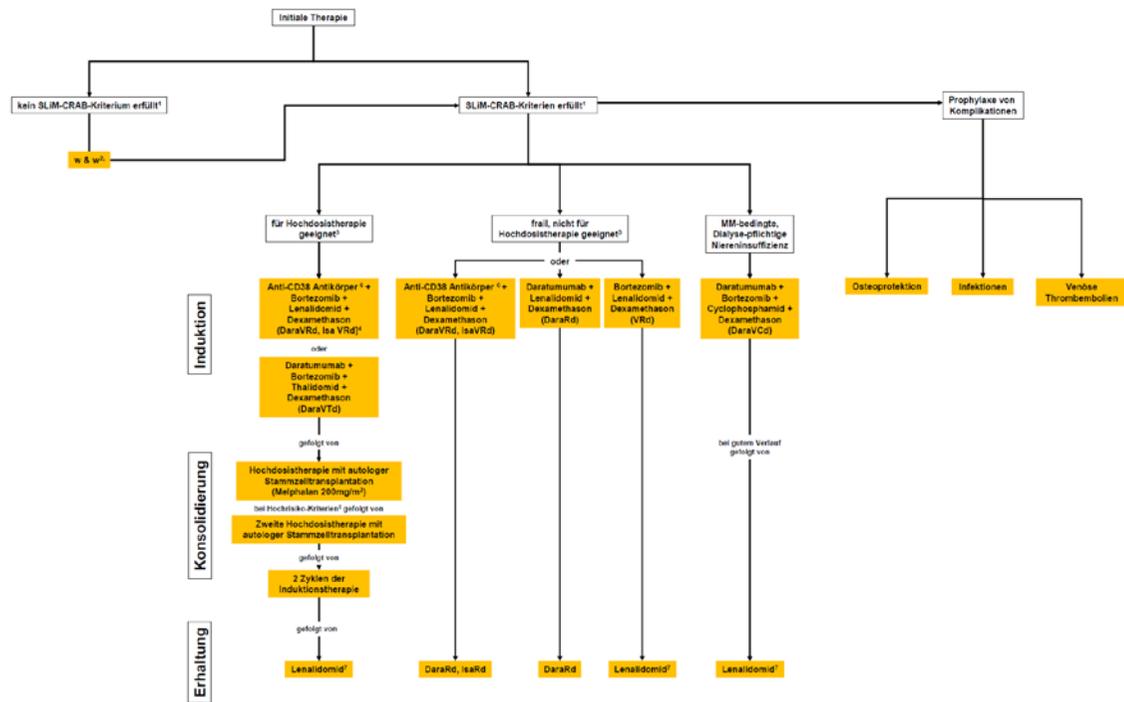
Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte ZVT Vergleichstherapie entspricht den früheren Empfehlungen der Fachgesellschaften. Es fehlt die Kombination aus Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason, sie wurde in dieser Indikation regelhaft eingesetzt. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie PERSEUS zum Vergleich der Kombination von Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (D-VRd) gegenüber Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd). • Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führte zur Steigerung der Rate an Komplettremissionen, zur Erhöhung der Rate von Pat. ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert, allerdings liegt die bisherige Rate an Ereignissen unter 15% der Gesamtstudienpopulation. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab etwas gesteigert, erhöht ist die Rate an schweren Neutropenien und an Infektionen. <p>Mit der Quadruplet-Therapie aus Anti-CD38-Antikörper / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (D-VRd) wird ein neuer Standard in der Induktionstherapie von Pat. etabliert, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln [1-3].</p> <p>Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [4, 5]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine Therapie ist bei Pat. 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 [6]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [4, 5]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.</p> <p>Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation führt auch in der Ära neuer Arzneimittel in der Erstlinientherapie zu einer Erhöhung der Rate kompletter Remissionen, zu einer Verbesserung der Ansprechtiefe und zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit gegenüber einer ausschließlichen medikamentösen Therapie. Die progressionsfreie Überlebenszeit ist länger nach Hochdosistherapie in der Erst- als in der Rezidivtherapie.</p> <p>Ein aktueller Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Algorithmus für die Erstlinientherapie [4]</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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



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.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Pat. mit Multiplem Myelom, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind</p>						
Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥CR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
CASSIOPEIA, 2024 [7, 8]	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason + Daratumumab	1085		52,8 vs 83,7 ⁸ 0,61 p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,55 p < 0,0001
PERSEUS, 2024 [9], Dossier	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason + Daratumumab	709	70,1 vs 87,9 ⁶ p < 0,0001	n. e. vs n. e. ⁸ 0,42 p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,73 p = 0,1666
<p>¹ N – Anzahl Pat.; ² sCR – stringent Complete Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht;</p>						

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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>4. Dossier und Bewertung von Daratumumab</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA mehrere Induktionstherapien festgelegt. Diese entsprechen dem Stand des Wissens und der Versorgungssituation. Allerdings wird auch die Kombination Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRD) in der Versorgung eingesetzt. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich auch nach der Komorbidität und dem Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Kombination.</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie. Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können. Die EMA hat daher für VRd keine positive Empfehlung für eine Zulassung für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ausgesprochen bzw. die positive Empfehlung auf Patientinnen und Patienten, die für</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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>eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eingeschränkt. Im entsprechenden European Public Assessment Report (EPAR) wurde diesbezüglich ausgeführt, dass sich die EMA erneut mit der Frage der Zulassung von VRd für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, befassen wird, sobald neue geeignete Evidenz zu dieser Fragestellung vorliegt. Seit dieser Entscheidung der EMA zum dargelegten Sachverhalt liegen jedoch keine geeigneten neuen Studien vor, die eine erneute Bewertung dieser Fragestellung ermöglichen. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt. Demgegenüber wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass VRd eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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>Darüber hinaus entspricht auch die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesbezüglich konnte eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Fazit:</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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)
		Insgesamt entspricht die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Somit ist die Studie PERSEUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie PERSEUS. In dieser Studie wurde Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / niedrigdosiertes Dexamethason (D-VRd) mit Bortezomib / Lenalidomid / niedrigdosiertes Dexamethason (VRd) verglichen. Eingeschlossen wurden Pat. im Alter von 18-70 Jahren mit therapiepflichtigem Multiplem Myelom, die für eine Hochdosistherapie geeignet waren. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren, 62% der Pat. hatten einen ECOG Status 0. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Der erste Datenschnitt erfolgte am 1. August 2023, ein zweiter Datenschnitt erfolgte am 1. Februar 2024.</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie. Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms festgestellt, dass für</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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)
	Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].	Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können. Die EMA hat daher für VRd keine positive Empfehlung für eine Zulassung für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ausgesprochen bzw. die positive Empfehlung auf Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eingeschränkt. Im entsprechenden European Public Assessment Report (EPAR) wurde diesbezüglich ausgeführt, dass sich die EMA erneut mit der Frage der Zulassung von VRd für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, befassen wird, sobald neue geeignete Evidenz zu dieser Fragestellung vorliegt. Seit dieser Entscheidung der EMA zum dargelegten Sachverhalt liegen jedoch keine geeigneten neuen Studien vor, die eine erneute Bewertung dieser Fragestellung

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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>ermöglichen. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt. Demgegenüber wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass VRd eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Darüber hinaus entspricht auch die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesbezüglich konnte eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd-basierten</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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>Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Insgesamt entspricht die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Somit ist die Studie PERSEUS für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der zahlreichen sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.</p> <p>Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts war der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen statistisch nicht signifikant, auch nicht zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts. Allerdings lag die Anzahl von Ereignissen unter 15%, so dass definitive Aussagen zum Einfluss von Daratumumab auf die Gesamtüberlebenszeit noch nicht möglich sind.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt von PERSEUS. Sie wurde durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verlängert, mit einer Hazard Ratio von 0,42, Der Median wurde in beiden Studien-Armen noch nicht erreicht.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Rate von Pat. mit einer mindestens kompletten Remission (\geqCR) lag im Daratumumab-Arm signifikant höher mit 87,9 vs 70,1%, auch die Rate von Pat. mit MRD-Negativität: 75,2 vs 47,5%. Anhaltend war die MRD-Negativität bei 64,8 vs 29,7% der Pat.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-MY20 und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Dabei zeigten sich keine patientenrelevanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten im Daratumumab-Arm etwas häufiger auf als in der Kontrolle. Eine gute Übersicht gibt die Primärpublikation, siehe Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [9]</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Table 3. Most Common Adverse Events (Safety Population).*

Event	D-VRd (N = 351)		VRd (N = 347)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	349 (99.4)	321 (91.5)	344 (99.1)	225 (65.1)
Hematologic adverse event				
Neutropenia	243 (69.2)	218 (62.1)	204 (58.8)	125 (35.7)
Thrombocytopenia	170 (48.4)	102 (29.1)	119 (34.3)	61 (17.6)
Anemia	78 (22.2)	21 (6.0)	72 (20.7)	37 (10.7)
Febrile neutropenia	34 (9.7)	33 (9.4)	38 (11.0)	17 (4.9)
Nonhematologic adverse event				
Diarrhea	214 (61.0)	37 (10.5)	188 (54.2)	103 (29.7)
Peripheral sensory neuropathy	188 (53.6)	15 (4.3)	179 (51.6)	87 (25.1)
Constipation	119 (33.9)	8 (2.3)	118 (34.0)	57 (16.4)
Pyrexia	111 (31.6)	8 (2.3)	109 (31.4)	53 (15.3)
Insomnia	95 (27.1)	8 (2.3)	61 (17.6)	31 (8.9)
Asthenia	94 (26.8)	12 (3.4)	89 (25.6)	43 (12.4)
Cough	85 (24.2)	1 (0.3)	51 (14.7)	25 (7.2)
Fatigue	84 (23.9)	10 (2.8)	92 (26.5)	45 (13.0)
Rash	82 (23.4)	9 (2.6)	94 (27.1)	47 (13.5)
Back pain	80 (22.8)	2 (0.6)	66 (19.0)	33 (9.5)
Peripheral edema	72 (20.5)	4 (1.1)	74 (21.3)	37 (10.7)
Nausea	71 (20.2)	2 (0.6)	58 (16.7)	28 (8.1)
Infection	305 (86.9)	124 (35.3)	266 (76.7)	137 (39.5)
Coronavirus disease 2019	123 (35.0)	12 (3.4)	83 (23.9)	40 (11.5)
Upper respiratory tract infection	111 (31.6)	2 (0.6)	87 (25.1)	42 (12.1)
Pneumonia	64 (18.2)	37 (10.5)	38 (11.0)	19 (5.5)
Second primary cancer	37 (10.5)	NA	25 (7.2)	13 (3.7)
Any infusion-related reaction	21 (6.0)	3 (0.9)	NA	10 (2.9)

* The safety population included patients who had received at least one dose of the assigned treatment. Adverse events of any grade that were reported in at least 20% of patients in either treatment group and grade 3 or 4 adverse events that were reported in at least 10% of patients in either treatment group are listed. NA denotes not applicable.

Zusammen

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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>Etwas erhöht waren vor allem die Raten an Neutropenie, Infektionen und Thrombozytopenie. Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei 8,8% im D-VRd-Arm vs 21,3% im VRd-Arm.</p> <p>Die mediane Zahl der nach Induktion gesammelten autologen Blutstammzellen lag im Daratumumab-Arm bei $5,5 \times 10^6$/kg Körpergewicht, im Kontrollarm dagegen bei $7,34 \times 10^6$/kg Körpergewicht.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG beschränkt sich im Wesentlichen auf das Fehlen eines direkten Vergleichs mit der vom G-BA festgelegten ZVT.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Daratumumab wird in dieser Kombination nicht regelhaft mit ‚neuen‘ Arzneimitteln kombiniert.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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>6. Diskussion</p> <p>Daratumumab gehört zu einer eigenen Substanzklasse, zweites zugelassenes Präparat in dieser Substanzklasse ist Isatuximab. Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab bei Pat. mit nicht-vorbehandeltem Multiplem Myelom haben zur Zulassung in 4 Kombinationen geführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednison (für autoSZT nicht geeignet) 2. Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (für autoSZT nicht geeignet) 3. Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (für autoSZT geeignet) 4. Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (für autoSZT geeignet) <p>Im Kontext der aktuellen Nutzenbewertung sind insbesondere die folgenden Punkte zu diskutieren</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Formal ist die vom G-BA festgelegte ZVT korrekt. In der Versorgung wird die Kombination Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason allerdings nicht flächendeckend eingesetzt. Grund ist vor allem die therapielimitierende, periphere Neuropathie von Thalidomid. In den letzten Jahren sind auch die höheren Kosten von Thalidomid im Vergleich zum generisch verfügbaren Lenalidomid ein Faktor geworden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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><u>Endpunkte</u></p> <p>Primärer Endpunkt in diesem Verfahren war das progressionsfreie Überleben, darauf war die Zulassungsstudie gepowert. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter, auch numerisch sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Daratumumab. Das ist klinisch relevant, weil die Verlängerung der PFÜ auch zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie führte.</p> <p>Laborchemisch bestätigt wird die hohe Wirksamkeit von Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason in PERSEUS durch die hohe Rate an Pat. mit MRD-Negativität.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist bei allen malignen Erkrankungen ein relevanter Endpunkt. Angesichts der Fülle an wirksamen und zugelassenen Arzneimitteln für das rezidierte / refraktäre MM und angesichts der sehr unterschiedlichen Verfügbarkeit dieser Arzneimittel in den verschiedenen Ländern / Regionen ist die Gesamtüberlebenszeit beim MM auch im Rahmen der Erstellung von Leitlinien zunehmend schwer zu bewerten.</p> <p><u>Vergleich mit anderen Therapieregimen</u></p> <p>Kurzfristig relevant ist der Vergleich von Daratumumab mit Isatuximab. In der IMROZ-Studie bei Pat. im Alter ≥18 bis 80 Jahre führte die Kombination Isatuximab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason zu einer ähnlich hohen Rate an MRD-Negativität [10]. Der Einsatz von Isatuximab in dieser Indikation und Kombination erfolgt im Off-Label-Use.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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)
	Die Kombination von Anti-CD38-Antikörpern mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason ist rasch zum neuen Standard in der initialen Therapie von Pat. mit behandlungspflichtigem MM geworden.	

Literaturverzeichnis

1. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S et al.: Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J* 25:e599, 2017. [DOI:10.1038/bcj.2017.78](https://doi.org/10.1038/bcj.2017.78)
2. Terpos E, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA: The role of imaging in the treatment of patients with multiple myeloma in 2016. *Am Soc Clin Oncol Educ* 35:e407-417, 2016. [DOI:10.14694/EDBK_159074](https://doi.org/10.14694/EDBK_159074)
3. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S et al.: Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 33:657-664, 2015. [DOI:10.1200/JCO.2014.57.9961](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9961)
4. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
5. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
6. 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)
7. Moreau P, Attal M, Hulin C et al.: Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab Before and After Autologous Stem-Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CASSIOPEIA): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. *Lancet* 394:29-38, 2019. [DOI:10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)
8. Moreau P, Hulin C, Perrot A et al.: DARATUMUMAB (DARA) + BORTEZOMIB/THALIDOMIDE/DEXAMETHASONE (D-VTD) FOLLOWED BY DARA MAINTENANCE IN TRANSPLANT-ELIGIBLE (TE) NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (NDMM): >6-YEAR UPDATE OF CASSIOPEIA. EHA Congress, Abstract S204, 2024. [EHA Library - The official digital education library of European Hematology Association \(EHA\)](https://eha-library.org/abstract/S204)
9. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M et al.: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 390:301-313, 2024. [DOI:10.1056/NEJMoa2312054](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054)
10. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP et al.: Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2024. [DOI:10.1056/NEJMoa2400712](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400712)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

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

hier: Daratumumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2025
von 13.05 Uhr bis 14.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson:**

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Huschens

Frau Dr. Demmer

Frau Baumgartner

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. v. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Scheid

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Herr Prof. Dr. Knop

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

Herr Prof. Dr. Einsele

Herr Prof. Dr. Weisel

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

Frau Hainbuch

Frau Kiesel

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

Frau Pedretti

Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Stolpe

Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Reimeir

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:05 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie erneut zu unserer weiteren Anhörung, die als pU die Firma Johnson & Johnson betrifft. Wir beschäftigen uns jetzt mit Daratumumab mit neuem Anwendungsgebiet multiples Myelom, Erstlinie, für autologe Stammzelltransplantation geeignete Patienten.

Wir haben auf der Basis der Dossierbewertung Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, namentlich Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences und Sanofi-Aventis, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der German-speaking Myeloma Multicenter Group und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Huschens, Frau Dr. Demmer und Frau Baumgartner – die Teilnehmer der Firma Johnson & Johnson sind alle stumm und haben technische Probleme. Herr Sindern, ich fahre fort und dann sehen wir, ob Sie wieder bei uns sind. –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Scheid – er fehlt – und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Goldschmidt und Herr Professor Dr. Knop, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr Professor Dr. Einsele und Frau Professor Dr. Weisel, für Sanofi-Aventis Frau Hainbuch und Frau Kiesel, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau MacDonald, für Amgen Herr Dr. Stolpe und Frau Dr. Floßmann, für Gilead Sciences Frau Dr. Reimeir sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Jetzt versuchen wir noch einmal, ob der Hauptbeteiligte da ist. Sie wählen sich neu ein. Wir warten so lange. – Jetzt können wir Sie alle hören.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Können Sie mich hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Es tut mir leid, ich weiß nicht, vor fünf Minuten hat es noch funktioniert, jetzt im Moment nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern, wir hatten mit den Präliminarien begonnen. Können Sie einführen?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ja, das mache ich sehr gerne. – Auch in dieser Anhörung ist aus unserer Sicht die zVT die wichtigste Frage. Das ist in dem Fall die Rolle, die der Komparator VRd im Anwendungsgebiet spielt. Aus unserer Sicht kann VRd wieder als Teil der zVT im Anwendungsgebiet anerkannt werden. Bevor ich darauf eingehe, möchte ich aber die Kollegen vorstellen, die in dieser Anhörung dabei sind: Das sind Frau Dr. Susanne Huschens und Frau Dr. Irina Demmer, beide aus der Abteilung Marktzugang, und verantwortlich für das Dossier sowie für alle medizinischen Fragen ist jetzt Frau Vanessa Baumgartner hier.

Da das IQWiG die Studie PERSEUS nicht bewertet hat, will ich hier die wichtigsten Ergebnisse der Studie zusammenfassen, bevor ich darauf zurückkomme, warum aus unserer Sicht VRd gemäß der Arzneimittelnutzenverordnung als Teil der zVT anerkannt werden kann. Das Anwendungsgebiet ist nicht mehr wie in der vorherigen Anhörung das der Rezidivtherapie. Jetzt geht es um neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom. In

diesem Anwendungsgebiet ist für viele Patienten eine Langzeitremission mit einem anhaltenden, mindestens vollständigen Ansprechen erreichbar. Das ist ein Zustand ohne nachweisbare Zeichen der Erkrankung.

Das Daratumumab-Regime, um das es heute geht, wurde bereits kurz nach Veröffentlichung der Studie PERSEUS in nationale und internationale Leitlinien aufgenommen. Die Induktion mit einer Quadruplett-Therapie ist jetzt Therapiestandard für die Erstbehandlung von Patienten mit multiplem Myelom, für die eine Stammzelltransplantation geeignet ist. In der Studie PERSEUS werden randomisiert zwei Therapiesequenzen verglichen. Die Sequenzen bestehen aus Induktion und Stammzelltransplantation mit Konsolidierung sowie anschließender Erhaltungstherapie. Als eine neue Phase der Therapie wird in der PERSEUS-Studie die MRD-gesteuerte und zeitlich begrenzte Zugabe von Daratumumab zu einer Lenalidomid-Erhaltung untersucht. Wenn unter Daratumumab-Zugabe MRD-Negativität anhaltend für ein Jahr erreicht wurde, kann Daratumumab abgesetzt werden, und die Erhaltung mit Lenalidomid-Monotherapie wird fortgesetzt.

Wir haben im Dossier neben der Gesamtsequenz auch die Teilsequenz bestehend aus Induktion, ASZT und Konsolidierung bis zum Ende der Konsolidierungstherapie separat ausgewertet und den Zusatznutzen separat für die Teilsequenz sowie die Gesamtsequenz dargestellt. In der Phase der Teilsequenz ist die Therapie sehr intensiv. Indem in der Induktion und Konsolidierung vier Wirkmechanismen zu Therapiebeginn eingesetzt werden, sollen die Tumorzellen zum einen unter die Nachweisgrenze gebracht, und zum anderen soll die Heterogenität der malignen Klone möglichst breit reduziert werden. Das Therapieziel ist ein möglichst tiefes und langanhaltendes Ansprechen. Der Endpunkt zur Bewertung, wie gut das Therapieziel erreicht wurde, ist die mindestens vollständige Remission.

In der Studie PERSEUS haben wir zudem die MRD-Negativität und anhaltende MRD-Negativität untersucht. In den Langzeitdaten der CASSIOPEIA-Studie für das erste Daratumumab-basierte Quadruplett zur Induktion vor Stammzelltransplantation hat sich gezeigt, dass in der Phase der Erhaltungstherapie nicht aufgeholt werden konnte, was in der Phase der Teilsequenz nicht erreicht wurde. Das tiefe Ansprechen in der Induktion mit Konsolidierung und Stammzelltransplantation führte zu einer höheren Rate an länger anhaltender MRD-Negativität. Daher kommt der Therapie in der Teilsequenz ganz am Anfang der Myelomtherapie eine entscheidende Bedeutung für den gesamten Krankheitsverlauf zu. Deshalb sollte aus unserer Sicht die Teilsequenz eigenständig bewertet werden.

Weil das Erreichen eines tiefen Ansprechens in der Teilsequenz für den gesamten Verlauf der Erkrankung entscheidend ist, ist aus unserer Sicht dieser wichtige klinische Endpunkt bewertungsrelevant. Die therapeutische Herausforderung besteht darin, die intensive erste Therapiephase trotz der Nebenwirkungen der Induktion und Toxizität der Hochdosischemotherapie zum Abschluss zu bringen. Die Daratumumab-Kombination zeigt einen signifikanten und patientenrelevanten Vorteil bezüglich des Therapieabbruchs aller Komponenten aufgrund von Nebenwirkungen.

Damit im Einklang steht ein numerischer Vorteil in der Anzahl der Todesfälle in der ersten Behandlungsphase. Es ereignen sich doppelt so viele frühe Todesfälle im Kontrollarm, die überwiegend in der Induktionsphase stattfanden und deshalb protokollgemäß den UE, die zum Tod führen, zugerechnet werden. Hier ist davon auszugehen, dass diese Ereignisse von Frühmortalität auf das Myelom selbst zurückzuführen sind, das in diesem Stadium noch nicht ausreichend kontrolliert war.

Die Daratumumab-Kombination zeigt daher in der Teilsequenz aus unserer Sicht einen beträchtlichen Vorteil in der Sicherheit und Wirksamkeit, durch den die Position, die das Regime in der Leitlinie einnimmt, begründet wird. Der Vorteil der Daratumumab-Kombination in der Wirksamkeit drückt sich auch in höheren Raten von Patienten mit vollständigem Ansprechen und MRD-Negativität aus. So erreichen in der Teilsequenz

57 Prozent der Patienten MRD-Negativität, aber nur 32 Prozent im Kontrollarm. Die Auswertungen der Endpunkte, die wir für den Vergleich in der Teilsequenz herangezogen haben, wurden so operationalisiert, dass sie nicht durch die Erhaltungstherapie beeinflusst sind.

Nach dem Ende der Teilsequenz erfolgt die MRD-gesteuerte Zugabe von Daratumumab zu einer Lenalidomid-Erhaltung. Das Ziel ist das Aufrechterhalten der MRD-Negativität oder Erreichen von MRD-Negativität, wenn noch Tumorzellen nachzuweisen sind. Zwei Drittel der Patienten konnten die Zugabe von Daratumumab zur Erhaltungstherapie nach zwei Jahren absetzen, weil die MRD-Negativität über mindestens ein Jahr angehalten hat. Die MRD-gesteuerte Zugabe von Daratumumab zu einer Lenalidomid-Erhaltung ist Response-gesteuert und erlaubt zulassungskonform eine patientenindividuelle Anpassung der Therapie.

Die hohe Wirksamkeit der Daratumumab-Kombination bleibt in der Gesamtsequenz erhalten. In der Studie sind nur vier Patienten nach Absetzen der Daratumumab-Zugabe wieder MRD-positiv geworden. Mit 65 Prozent haben mehr als doppelt so viele Patienten unter Daratumumab eine anhaltende MRD-Negativität im Vergleich zum Kontrollarm mit 30 Prozent erreicht. 84 Prozent der Patienten im D-VRd-Arm sind nach vier Jahren ohne Progress.

In den patientenberichteten Symptomskalen zeigen sich abgesehen von Dyspnoe keine Nachteile. Die Dyspnoe hat in beiden Armen keinen schweren oder schwerwiegenden, den Alltag wesentlich einschränkenden Ausprägungsgrad. Die Verlaufskurven für das patientenberichtete Symptom Dyspnoe weisen auf einen Zufallsbefund hin.

In den Nebenwirkungen zeigen sich in der Gesamtsequenz Vor- und Nachteile. Es ergibt sich ein patientenrelevanter Vorteil aus dem signifikant geringeren Risiko für Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führen. Nachteile der Therapie mit Daratumumab ergeben sich aus einer erhöhten Gesamtrate von schweren Nebenwirkungen > Grad 3, die durch die SOC-Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems getrieben werden, jedoch nicht zu einem Nachteil in der Lebensqualität führen.

Aus unserer Sicht können die Vorteile der Daratumumab-Kombination sowohl in der Teilsequenz als auch in der gesamten Therapiesequenz bei für eine Stammzelltransplantation geeigneten Patienten auch in der Nutzenbewertung anerkannt werden, wenn VRd wieder Teil der zVT wird. Bortezomib-basierte Dreifachregime wurden bis zum Erscheinen der neuen Leitlinie mehrheitlich in Deutschland eingesetzt und sind aktuell Teil der zVT. Neben VTd und VCd wird VRd in der Induktionstherapie im Anwendungsgebiet regelhaft vorgezogen. Die Evidenz spricht für eine höhere Wirksamkeit von VRd sowie ein vorteilhaftes Toxizitätsprofil im Vergleich zu den anderen Bortezomib-basierten Dreifachregimen.

Die Therapie mit VRd ist im Vergleich zu VTd und VCd mit weniger Einschränkungen verbunden, zum Beispiel bei Patienten mit einer Hochrisikogenetik oder mit einem Risiko für Polyneuropathie, wie es zum Beispiel für Patienten mit Diabetes besteht, der in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen eine Präferenz zwischen circa 20 bis 30 Prozent hat.

VRd kommt für den überwiegenden Teil der Patienten im Anwendungsgebiet ohne Einschränkungen infrage und wird aus diesem Grund regelhaft vorgezogen. Die Induktion mit VRd kann somit gemäß Arzneimittelnutzenverordnung als Teil der zVT begründet werden. VRd wird in vielen, auch in Deutschland laufenden Studien, die zum Teil auch als Zulassungsstudien geplant sind, als Vergleichstherapie eingesetzt. Das heißt Ethikkommissionen und Behörden sehen VRd – und so war es auch im Fall der Studie PERSEUS – als geeigneten Komparator im Anwendungsgebiet an. Die Frage, ob VRd als Teil der zVT anerkannt werden kann, ist daher aus unserer Sicht die in dieser Anhörung zuvorderst zu klärende Frage. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Sie haben freundlicherweise so getan, als wäre die zVT umgesetzt und uns die Ergebnisse aus Ihrer Sicht dargestellt. Der entscheidende Punkt ist in der Tat, wie wir mit VRd umgehen. PERSEUS hat das als Vergleich gegenüber Daratumumab als zVT eingesetzt. Meine erste Frage dazu geht an die Kliniker. Sie haben sich in Ihrer Stellungnahme so ausgedrückt, dass Sie gesagt haben, formal ist die vom G-BA festgelegte zVT korrekt. In der Versorgung wird die Kombination Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason jedoch nicht flächendeckend eingesetzt. Grund ist vor allem die therapielimitierende periphere Neuropathie von Thalidomid. Im letzten Jahr sind auch die höheren Kosten von Thalidomid im Vergleich zum generisch verfügbaren Lenalidomid ein Faktor geworden. Wir müssten sehr intensiv darüber sprechen, vor allen Dingen vor dem Hintergrund, dass wir uns damit sehr intensiv beschäftigt haben. Wir hatten auch schon einmal die Expertengruppe Off-Label-Use beauftragen wollen. Dann hat es bei der EMA eine Entscheidung gegeben, dass eine Zulassung im gleichen Anwendungsgebiet abgelehnt worden ist. Vor diesem Hintergrund ist das, glaube ich, der entscheidende Punkt, bevor wir uns überhaupt mit den Daten beschäftigen können. Wer möchte für die Kliniker dazu etwas sagen? – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Zunächst zäumen wir das Pferd von hinten auf. Wenn wir uns das Outcome von PERSEUS ansehen, sehen wir diese Studie, die relativ – in Anführungsstrichen – „grafisch“, wenn man auf das Studiendesign anschaut, unspektakulär wirkt, wirklich als Meilenstein an. Ich glaube, wir haben zum ersten Mal eine projizierte, progressionsfreie Überlebenszeit von 15 Jahren. Das ist für uns beim Myelom etwas, wo wir in eine ganz andere Dimension gehen, wenn wir Patientinnen und Patienten über die Erstdiagnose, über die Erkrankung und über das Leben und Überleben mit der Erkrankung aufklären. Das hat sicherlich dieses Gesamtpaket aus Induktion, aber vor allen Dingen auch aus der Doppelerhaltung, darauf kommen wir sicherlich nachher noch einmal zu sprechen, ausgelöst.

VRd selbst war für uns – – Wir haben in Deutschland viele Anträge gestellt. Ich erinnere mich an die Zeit von 2017/2018, als wir fast bei jedem erstdiagnostizierten Patient VRd beantragt haben, weil wir der Überzeugung waren, dass das die beste Induktionstherapie ist. Das wurde weltweit als häufigstes Induktionstherapieregime eingesetzt. Wir waren alle extrem überrascht, dass die Zulassung in der nichttransplantierbaren Population kam. Das lag daran, dass in der transplantierbaren Patientenpopulation akademische Studien die Grundlage der Bewertung waren. Die haben dem irgendwie nicht standgehalten. Details kennen sicher manche besser als ich. Aber im Grunde war es das Beste, was es gab. Das hat jeder auf der Welt gemacht. Insofern ist es von klinischer Seite nachvollziehbar und richtig, dass das der Standardarm war.

Dara-VTd hat man uns mit zugelassener Therapieoption in die Hand gegeben, und damit hat es seine Rolle gespielt. Bevor ich meinen anderen Kollegen das Wort überlasse, nur noch kurz: In jeder Hinsicht haben wir uns alle danach gesehnt, Thalidomid zu ersetzen. Das war eine Notfallsache, die ihren Dienst getan hat, aber ehrlicherweise wurde es aus jeder Hinsicht Zeit, das zu ersetzen.

Wenn man noch kurz zur Evidenz kommen kann, muss man vor allen Dingen auf die Hochrisikopatienten kommen, die etwa 20 Prozent der Myelompatienten ausmachen, für die es unter Thalidomid klar negative Outcome-Daten gibt, die da inkludiert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Jetzt habe ich Professor Goldschmidt, Professor Knop und Professor Einsele. Herr Professor Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich möchte aus Sicht der deutschen Studiengruppen berichten, dass wir VTd wegen der Neurotoxizität nicht in den neuen Studien eingesetzt haben. Wir haben mit dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen besprochen, dass die Toxizität für die Patienten einen wesentlichen Einschnitt der Lebensqualität bringt. Es gibt

auch ein Gutachten von Herrn Heil, dass wir das Thalidomid gegen das Cyclophosphamid ersetzen dürfen, das weniger neurotoxisch ist.

Von der Praxis her: In den beiden Studiengruppen haben wir seit zehn Jahren VRd als Standard gesetzt. Wie Sie ausgeführt haben, ist mit den Ethikkommissionen besprochen worden, dass das ein Standard ist. DSMM und GMMG haben als Komparator VRd plus Antikörper gehabt.

Frau Weisel hat auf die Ergebnisse hingewiesen, wie lang die Remissionen sind, wie lange Sustained MRD-Negativität gesehen wird. Das ist in meiner Sichtweise vielleicht sogar ein Schlüssel für Langzeitremissionen, wenn nicht die Amerikaner von Heilung sprechen, wir als Deutsche dürfen meiner Ansicht nach schon von Langzeitremissionen sprechen.

Was ich auch ganz wichtig finde, ist, dass die Toxizität von VRd mit dem CD38-Antikörper gut handelbar ist. Wir kennen alle die Toxizitäten hinsichtlich Lymphopenie oder gesteigerter Leukozytopenie. Das andere ist: Wir haben gelernt, die Patienten durch antibiotische und antivirale Prophylaxe gut zu führen. Wenn man sich das anschaut, dann ist das ein wesentlicher Schritt für die Langzeitremissionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Die Argumente sind im Großen und Ganzen ausgetauscht. Ich wollte versuchen, den Punkt zu machen: Es ist letztlich folgerichtig, dass man VRd als Standardarm in der Studie gewählt hat. Die französische Gruppe hat von 2010 bis 2012 VRd als Benchmarking definierend eine randomisierte Studie aufgesetzt und VRd konventionell gegen VRd rahmend ein Hochdosistherapie getestet und zeigen können, dass die Kombination aus VRd und Hochdosistherapie nach wie vor besser ist.

Wenn man zurückblickt, das ist fast schon Medizingeschichte, haben die deutschen Studiengruppen und Myelom-Therapeuten sehr auf das VCd gesetzt, das formal kein Label hatte. Das heißt, es hätte nicht als Standardarm für eine PERSEUS-ähnliche Studie getaugt. Deshalb ist man auf das VRd gekommen, was aber international betrachtet standhält und deshalb, glaube ich, eine folgerichtige Situation ist, auch wenn man problematisch diesen formalistischen Aspekt noch einmal diskutieren muss. Aber von der Wirksamkeit her ist daran nicht zu rütteln.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte einmal die Gegenfrage stellen: Was wäre gewesen, wenn in PERSEUS der Kontrollarm VTd oder Dara-VTd gewesen wäre? Dann hätte man Aussagen über die Rolle von Lenalidomid und Thalidomid im Kontext einer antikörperhaltigen Therapie treffen können. Es wäre nicht besser auswertbar gewesen, ganz im Gegenteil. Wir hätten mit der Studie keine Daten generiert, die eine Aussage über die Wertigkeit des Antikörpers im Kontext von VRd gezeigt hätten.

Ich glaube, das ist ein methodisch nicht zu lösendes Problem, dass VRd als einziger Vergleichsarm hier genutzt werden musste. Gleichzeitig haben die meisten deutschen Zentren viel Erfahrung mit VRd aus den vielen Studien, die wir gemacht haben. Es ist ein Standard in den Zentren gewesen und war nur aus formalen Gründen aufgrund der fehlenden EMA-Zulassung nicht wirklich in die Routinetherapie flächendeckend übernommen worden. Wie gesagt, ich sehe nicht, welchen alternativen Kontrollarm man für PERSEUS als Studie hätte nehmen können, mit dem man anschließend eine Bewertung der hier diskutierten Substanz hätte vornehmen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Einsele, bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Wenn man VRd VTd gegenüberstellt, dann ist es schon angeklungen, VRd hat die höhere Wirksamkeit, es hat die geringere Nebenwirkungsrate,

geringere Kosten – aus meiner Sicht jede Menge Argumente, VRd mit Daratumumab zum neuen Standard zu erklären.

Noch einmal zu den Nebenwirkungen: Wir haben in Würzburg eine klinische Forschergruppe, die sich speziell mit Polyneuropathien beschäftigt. Wir haben bei Patienten, die mit Bortezomib behandelt werden, bei über 80 Prozent der Patienten Polyneuropathien beobachtet, eigentlich deutlich höher, als es in der Literatur berichtet ist. Wir haben nur bei 26 Prozent der Patienten, die eine Polyneuropathie unter Bortezomib entwickelt haben, tatsächlich eine Rückbildung dieser Polyneuropathie gesehen. Von daher muss ich sagen, würde ich mich als behandelnder Arzt sehr schwer tun, einem Patienten, der Bortezomib erhält, zusätzlich noch eine weitere neurotoxische Substanz wie Thalidomid anzubieten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Einsele. – Ich weise darauf hin, dass Frau Weisel in den Chat geschrieben hat, dass auch die ESMO-Leitlinien von 2021 VRd als zu präferierende Standardtherapie definiert hätten. – Jetzt hat Frau Pitura von der KBV das Wort.

Frau Pitura: Sie haben gesagt, dass das das häufigste Regime ist, was im Vergleichsarm der Studie eingesetzt wurde, und dass Sie sich danach gesehnt haben, dass Thalidomid ersetzt wird. Wir fragen uns: Gibt es irgendwelche Studien, also RCT, die einen Vorteil dieser Kombination gegenüber den von der zVT umfassten belegen? In der zVT haben wir als Induktion Bortezomib plus Thali/Dex und Bortezomib plus Cyclophosphamid/Dex. Gibt es dazu Studien? Wie ist der Stellenwert von Bortezomib plus Cyclo/Dex, wenn Sie sagen, die Neurotoxizität spricht gegen den Einsatz von Thalidomid?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Es gibt eine Studie der französischen Studiengruppe, die VRd gegen VTd geprüft hat. Die Studie hat den Endpunkt Ansprechen nach Induktion gehabt. Darauf war sie bewusst gepowert, weil im Kontext die Hochdosis-Therapie folgte. Da war VRd entsprechend der statistischen Hypothese, die hinter der Studie stand, signifikant VTd überlegen, und hinzu kam die bessere Verträglichkeit von VRd. Die Studie ist in Leukemia publiziert. Wir wissen darüber hinaus, und das war der Grund, warum wir als Studiengruppen auf VRd als Standardarm in unseren akademischen Studien gewechselt sind, dass mit der Hinzunahme der monoklonalen Antikörper und der Einbeziehung der Immuntherapie in die Erstlinientherapie die Antikörper nur dann ihre volle Effektivität entfalten, wenn sie synergistisch mit dem Immunmodulator wirken können. Das war eine der Grundlagen, warum sich die Studiengruppen dafür entschieden haben, VRd als Standardtherapie dem Antikörper inkludierenden experimentellen Therapierarmen gegenüberzustellen. Das ist vom Synergismus der Substanzen, die zueinander kommen, zwingend. Wir wissen auch, dass unter VCd beim Myelom hinsichtlich der MRD-Negativität und wir wissen, dass sich insbesondere die erhaltene MRD-Negativität in ein deutlich verbessertes Progressions-, aber auch Gesamtüberleben umsetzt, VCd diese MRD-Negativitätsraten nicht erreichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Es gibt keinen Zweifel daran, dass das Thalidomid im Vergleich zum Lenalidomid hochtoxisch ist. Deshalb ist es relativ schnell aus der täglichen Praxis verschwunden, jedenfalls bei mir. Was ist ein wichtiger Punkt für die Versorgungssituation in Deutschland? Als die Preise für das Lenalidomid noch zu hoch waren, gab es mit den Krankenkassen Auseinandersetzungen. Nachdem der Standardpreis sehr gefallen ist, habe ich nicht einen einzigen Patienten mehr auf Thalidomid geführt, sondern bin auf Lenalidomid gegangen. Auch die Auseinandersetzungen mit den Krankenkassen sind nicht bis zu mir durchgedrungen. Ich muss sagen, für mich ist es ein

neuer Standard gewesen, den Patienten das Thalidomid rauszukicken. Wie gesagt, der Preis für das Lenalidomid hat es mir relativ leicht gemacht, – in Anführungsstrichen – „einen Standard zu setzen“, der nicht auf reinen Studiendaten basiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Zurück an Frau Pitura. Frau Pitura, so richtig, jedenfalls was die Evidenz angeht – Frau Weisel hat die französische Arbeit erwähnt. Reicht das, oder?

Frau Pitura: Ich wollte nach den negativen Outcome-Daten für Hochrisikopatienten genauer nachfragen, die Frau Weisel zu Beginn angesprochen hatte.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Da gibt es letztlich noch aus der Gruppe von Arkansaw, die Thalidomid initial in die Behandlung des Erstbehandlungsmyeloms in der Regel unter diesem sogenannten PTT Pace Regime, wo die Chemotherapie auch inkludierend signifikant negative Outcomes für Hochrisikopatientinnen und -patienten – Man muss aber auch sagen, wenn man in die CASSIOPEIA-Studie geht, die Hochrisikopatienten gehen in der Gesamtkurve manchmal ein wenig unter. Das waren letztlich nur 80 bzw. 82 in beiden Armen. Wenn Sie sich das PFS der Hochrisikopatienten in CASSIOPEIA ansehen, dann sind wir bei einem PFS von 43 Monaten im Dara-VTd-Arm, im experimentellen Arm, was deutlich unter dem Outcome der Standardrisikopatienten liegt. Wir haben selbst in der eigenen Hochrisikostudie gezeigt, dass wir im medianen PFS inzwischen für Hochrisikopatienten mit Quadruplett Lenalidomid inkludiert über 70 Monate liegen. Das ist auch publiziert. Natürlich kann man das nicht direkt vergleichen, das sind keine randomisierten Vergleiche. Aber hier gibt es eine Datengrundlage, die sagt, dass dieser negative Impact des Thalidomids auch mit der Einbeziehung der monoklonalen Antikörper sichtbar und spürbar ist.

Ich darf noch ergänzen: Es gibt noch eine Studie VTd überlegen zu VCd, auch die aus der französischen Studiengruppe, das ist die IFM 2013-04-Studie, und die ist 2016 in „Blood“ veröffentlicht worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Ich habe eine weitere Nachfrage. Es leuchtet ein, dass Lenalidomid günstiger verfügbar ist, dass es noch breiter eingesetzt wird, als es aufgrund der Wirksamkeitsdaten sowieso schon eingesetzt wurde. Gibt es Patienten, für die Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason die zu bevorzugende Option wäre? Oder würden Sie sagen, nun, da Lenalidomid generisch verfügbar ist, wird das nicht mehr eingesetzt? Kann man das abgrenzen? Gibt es Patienten, für die man VCd bevorzugt einsetzen würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als erstes hat sich Herr Scheid gemeldet.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Das sind sicherlich Sonderfälle, so haben wir es in „Onkopedia“ aufgeführt. Wenn ein Patient ein akutes Nierenversagen hat, müssen wir die Dosis für Lenalidomid sehr massiv nach unten setzen. Dann weiß man nicht genau, in welchem Dosiswirkungsbereich man dort ist, gerade wenn sich die Nierenfunktion entweder drastisch bessert oder nicht. Das sind Patienten, bei denen es möglicherweise sinnvoll ist, Dara-VCd einzusetzen, bis man weiß, wo die Nierenfunktion landet. Ansonsten haben wir im Non-Transplant-Setting eine Studie laufen, die DADA-Studie, wo wir Dara-VCd bei älteren Patienten testen. Wir haben mit Amyloidose-Patienten eine Zulassung für Dara-VCd. Das ist ein Regime, das wir durchaus nutzen, auch im zugelassenen Bereich, aber für andere Indikationen als das Myelom oder für Sonderfälle des multiplen Myeloms, meinetwegen Patienten mit akutem Nierenversagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es dazu Ergänzungen von den anderen Klinikern? – Herr Professor Einsele, bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Ich möchte das von Herrn Scheid Ausgeführte bestätigen. Es gibt einen kleinen Teil von Patienten, ich würde sagen, die sind deutlich unter 5 Prozent, die

unter Lenalidomid eine erhebliche Hauttoxizität, Lebertoxizität oder gastrointestinale Toxizität entwickeln. Für die Patienten ist sicher eine Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason und Daratumumab eine Alternative. Ich würde aber für alle anderen, und das ist mit Abstand die Mehrzahl aller Patienten, wie es von Herrn Scheid ausgeführt worden ist, Dara-VRd als den Therapiestandard bezeichnen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Weisel, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich muss zugeben, ich habe außerhalb der Amyloidose Cyclophosphamid in den letzten Jahren nicht mehr eingesetzt. Auch bei Niereninsuffizienz, das hat man selbst wissenschaftlich zusammengestellt, setzen wir sogar bei Dialysepflicht Lenalidomid ein. Die Hauttoxizität bestätige ich absolut. Aber das sind, ich würde sagen, weniger als ein Prozent, bei denen man switchen muss.

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

Frau Pitura: Vielen Dank. Ich habe verstanden, dass diese Therapien nur für verschwindend wenige oder für einen sehr kleinen Teil der Patienten der geeignete Komparator sein könnten.

Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Thema. Das betrifft die MRD-Negativität. In der Studie wurde abhängig von der MRD-Negativität Daratumumab in der Erhaltungstherapie zu Lenalidomid dazugegeben. Deshalb ist meine Frage: Wie bewerten Sie aktuell die MRD mit Negativität? Ist das bei der Therapiesteuerung für Sie entscheidend?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Ich sehe Herrn Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Wir sehen seit verschiedenen Jahren vornehmlich im Erstlinienbereich, aber auch bei etlichen der hochwirksamen Rezidiv- meistens Triplett-Kombinationen, dass es einen Unterschied macht, ob nur die Immunfixation negativ ist, die Leichtkettenkonzentration bereits negativ ist oder ob man mit feinen, hochsensitiven Methoden im Knochenmark keine Plasmazellen, also keine Krankheitssurrogatmarker, mehr nachweisen kann.

Bisher war die Konsequenz noch relativ gering, außer dass man es wusste. Die Umsetzbarkeit, glaube ich, beginnt jetzt. Das zeigen unterschiedliche Initiativen an den einzelnen Zentren, aber auch der Studiengruppen oder der übergreifenden Organisationen, dass man eine Prozessqualität für MRD-Messung schafft und es in die entsprechenden Leitlinien, wie es uns jetzt die Studien zeigen, implementiert und wirklich eine Therapiesteuerung von der Tiefenremission abhängig macht. Das wäre bis vor einigen Jahren noch etwas gewesen, was man ins Fabelreich abgeschoben hätte. Aber es zeigt, dass wir mit diesen hocheffektiven Methoden, die wir in der Therapie haben, wirklich bedeutende Schritte für die Patientinnen und Patienten erreichen können und die ersten Konsequenzen beginnen. Aber das ist ein Prozess, der unter anderem auch durch dieses Protokoll angestoßen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Goldschmidt, Frau Weisel und Herrn Scheid.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich wollte für die deutschen Studiengruppen sagen, dass wir Daten in Konsortien gegeben haben, die international aktiv waren. Das iSquare-Konsortium hat erfolgreich mit der FDA Vorgespräche durchgeführt, und es gibt eine Empfehlung, dass MRD für die Studien anerkannt werden soll. Das Gleiche ist uns mit dem Konsortium von Ulla Landgren passiert, in dem auch deutsche Daten sind. Für die Studien werden meiner Ansicht nach in den nächsten Monaten die MRD-Tiefe und die bestehende MRD-Situation für einen Zulassungsfaktor sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Weisel und Herrn Scheid. Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Die PERSEUS-Studie hat etwas ganz Wichtiges gemacht, dass man gesagt hat, die Patienten dürfen aufhören, wenn sie ein Jahr MRD –– Daratumumab hat jeder im experimentellen Arm in der Erhaltung dazubekommen, unabhängig von MRD, Dara/Len. Es durften die nach zwei Jahren mit Dara aufhören, die mehr als ein Jahr die MRD-Negativität erhalten haben. Da haben erst einmal alle auf die Absolutzahl geschaut. Das waren über 200 Patientinnen und Patienten in dem Arm, also für uns Kliniker hochrelevant, zwei Drittel ungefähr. Das ist eine Botschaft, dass man einmal dahin kommt, dass man sagt, man muss auch mal aufhören können. Wenn man eine solide Grundlage hatte, also ein Jahr MRD-Negativität erhalten, dann durfte Daratumumab abgesetzt werden. Bislang sieht es so aus, dass relativ wenige wieder MRD-positiv geworden sind. Das ist eine gute Botschaft.

Ich komme auf mein Anfangsstatement zurück: Wenn wir irgendwie darüber sprechen, dass wir vielleicht mit so einem Regime eine relevante Anzahl der Patientinnen und Patienten in eine Langzeitremission bekommen, werden wir irgendwann tatsächlich das Wort – Herr Wörmann, Sie verzeihen – „Heilung“ in den Mund nehmen. Aber wenn man es nicht ausspricht, macht man es auch nicht. Dann müssen wir aber auch einmal aufhören. Das ist gegensätzlich. Man kann nicht immer behandeln und gleichzeitig heilen. Wir müssen uns diesen Fragen stellen. Das ist eine Studie, die das gemacht hat. Das wird jetzt im Versorgungsalltag eine relevante Rolle spielen, weil es auch eine therapeutische Konsequenz hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte darauf hinweisen, dass wir einen Paradigmenwechsel erleben. Bisher haben wir die Patienten therapiert und einen Teil der Patienten wegen Nichtansprechens einer anderen Therapie zuführen müssen. Mit Dara-VRD haben wir jetzt fast 97 Prozent Ansprechrate. Das heißt, die Patienten sprechen fast alle an. Wir haben kaum noch diese gefürchteten, primär fortschreitenden Patienten und haben diese ganz hohe Rate an sehr tiefem Ansprechen. Erstmals erlauben wir uns eine Deeskalationsstrategie, dass wir die Patienten, die anhaltend sehr tief angesprochen haben, sprich: MRD-negativ sind, von der Therapie auf eine einfache Erhaltungstherapie heruntersetzen. Das dreht das bisherige Prinzip um, dass wir nicht ein wenig behandeln und dann ein wenig mehr behandeln, sondern dass wir sagen, wir können eine extrem gute Gesamtansprechrate erreichen und dann die besten Ansprecher von der Therapie deeskalieren. Das ist für mich der besondere Wert dieser Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Scheid. – Frau Pitura, Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja. Ich wollte noch fragen: Gibt es Studiendaten, die belegen, dass sich die MRD-Negativität in ein verlängertes Gesamtüberleben übersetzt? Frau Weisel, Sie haben kurz etwas dazu erwähnt.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ja, es gibt eine Metaanalyse von Nikhil Munshi, die schon vor einigen Jahren publiziert worden ist. Sie war auch die erste Grundlage dieser FDA ODAC-Entscheidung, MRD-Negativität als Surrogatparameter auch für Gesamtüberleben anzuerkennen. Es gibt noch supportive Daten zu dieser Metaanalyse, die in internationalen Anstrengungen zusammengetragen wurden. Da gibt es eine substantielle Evidenz, die generiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Frau Pitura, fertig?

Frau Pitura: Ja, herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Liberman vom IQWiG und Frau Holtkamp von der Patientenvertretung.

Frau Dr. Liberman: Wir haben gehört, dass VRd vorzugsweise von Klinikern in der Versorgung eingesetzt wird. Meine Frage an die Kliniker: Können Sie bitte beschreiben, wie genau Sie diese Kombi einsetzen, inklusive der Konsolidierung und der Erhaltungstherapie? Konkret: Wie wird diese Therapie im gesamten Verlauf durchgeführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer kann und möchte dazu etwas sagen? – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Wenn, dann machen wir es auch so: VRd, vier Zyklen vorne, dann Hochdosis Melphalan, wann immer wir können, konsolidieren wir auch. Ich muss sagen, dass die Konsolidierung lange nicht zugelassen war. Da muss man wieder ein wenig in der klinischen Praxis jonglieren. Dann kommt die Lenalidomid-Erhaltung bis zur Progression oder Unverträglichkeit. Also vier Zyklen Induktion, Hochdosis, wenn es geht, zwei konsolidieren, dann erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Meiner Ansicht nach ist das eine super Therapie. Andersherum: Man kann auch die Induktionstherapie auf sechs Zyklen verlängern und auf die Konsolidierung verzichten. Letztendlich ist das nicht randomisiert eineindeutig geklärt, und Meinungen sind hier und da anders. Aber lange Rede, kurzer Sinn: Eine lange Induktion oder eine Induktion plus Konsolidierung ist der Standard.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Liberman, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Liberman: Ich habe eine kurze Nachfrage: Die Konsolidierung erfolgt mit derselben Kombi?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, so habe ich es verstanden.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das, was Sie vorher machen, machen Sie auch nach der Hochdosis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entweder vier und dann plus zwei, aber identisch oder die sechs vornherein. – Frau Liberman.

Frau Dr. Liberman: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zu den Nebenwirkungen. Die schweren unerwünschten Ereignisse waren im Daratumumab-Arm etwas häufiger. Die Rate an Therapieabbrüchen war aber im Kontrollarm deutlich höher. Wie erklären Sie sich das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Von klinischer Seite ist das so: Wenn man Anti-CD38-Antikörper in der Therapie hat, weiß man, dass es immer etwas mehr Infektionen gibt. Das ist einfach so. Das können wir aber auch modifizieren. Das kann man durch entsprechende Maßnahmen abfangen. Aber was wir auch wissen, und das wird im Alltag gemacht, ist: Man hat mit der Lenalidomid-Dosis mehr Spiel. Wir haben einen anderen effektiven Player drin. Das ist auch ganz evident in der MAIA-Studie gewesen. Da kann man das Lenalidomid, weil man dieses rasche, tiefe Ansprechen hat, ein wenig patientenindividueller von der Dosis zurücknehmen. Dann wird die Gesamttherapie besser verträglich. Deshalb gibt es weniger Abbrüche. Sie bekommen mit einer Vierfachkombination eine Möglichkeit, den Patienten das Ganze ohne Effektivitätsverlust verträglicher zu gestalten. Das ist die klinische Warte. Die Detailauswertung aus der Studie müsste der Sponsor erklären.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich glaube, Herr Einsele hat sich noch gemeldet. Die Sichtweise des pU würde mich auch interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Einsele, bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Das wollte ich bestätigen. Die Viererkombination ermöglicht es, die Substanzen, die bei den Patienten die meisten Nebenwirkungen induzieren, zumindest außerhalb einer klinischen Studie zu adaptieren. Dazu gehört sicher das Lenalidomid, das die Zytopenien induziert, zum Teil die Infektanfälligkeit ausmacht. Auf der anderen Seite ist es aber vor allem das Dexamethason, das viele Patienten als sehr unangenehm empfinden. Bei einem Patienten, der auf eine Induktionstherapie sehr gut anspricht, ist man viel eher bereit und in der Lage, das Dexamethason, das für die Patienten häufig die belastendste Substanz darstellt, in der Dosis etwas zurückzunehmen und damit die Induktionstherapie etwas tolerabler zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Der pU war auch angesprochen. Können oder möchten Sie dazu etwas sagen? – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich fange einmal an, und wenn es in Ordnung ist, übernimmt meine Kollegin von der Medizin. Wir haben in vielen Daratumumab-Studien gesehen, dass wir bei der Vierfachkombination weniger Therapieabbrüche haben. Bei den Infektionen oder blutbildenden Parametern haben wir vielleicht mehr Ereignisse. Die laienhafte Erklärung ist, dass das die Patienten durch die Wirksamkeit besser vertragen. Das ist unsere Annahme dazu.

Frau Baumgartner (Johnson & Johnson): Gerne möchte ich ergänzen, was Frau Professor Weisel gesagt hat, dass, wenn man zwei effektive Therapien miteinander kombiniert, es leichter ist, eine zu reduzieren und die andere weiterzugeben. Das zeigt sich auch in den Therapieabbruchraten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. Darf ich noch eine Frage stellen?

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

Frau Dr. Holtkamp: Die Anzahl der Stammzellen, die nach der Induktion gesammelt werden konnten, war im Daratumumab-Arm niedriger als im Kontrollarm. Mich interessiert, ob die Experten ein Problem darin sehen oder ob das so noch händelbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Das sind numerische Werte, die wir schon aus CASSIOPEIA, also dem Vergleich VTd versus Dara-VTd, kennen. Das ist aber nicht praxisrelevant, weil es darauf ankommt, eine ausreichende Stammzellmenge zu apherisieren und man dann entsprechend für die Hochdosis-Therapie ausgerüstet ist. Das klappt, und wir haben auch in den letzten Jahren gelernt, seit sich das abgezeichnet hat, dass unter den Anti-CD38-Antikörpern der Gehalt der Stammzellen nominell etwas geringer ist, mit zusätzlichen Maßnahmen, insbesondere dem Einsatz von Plerixafor als zweiten Wachstumsfaktor oder Mobilisierungsfaktor, erfolgreich gegenzusteuern. Wenn man es plastisch herunterbricht, schwarz auf weiß, also Sammelbarkeit versus Nichtsammelbarkeit, dann ist es kein Problem, vor dem wir klinisch stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knop. – Herr Professor Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich kann das nur unterstreichen, numerisch ist es eine Differenz, die signifikant ist, klinisch ist es aber nicht relevant. Wir haben vor vielen Jahren drei Transplantate gesammelt, in der Regel sind es heute zwei Transplantate. Wenn wir unsere eigenen Studienergebnisse ansehen, sind 85 Prozent der Patienten gut sammelbar, mit zwei Transplantaten für die Praxis ausreichend. Klinisch ist das für mich kein Punkt, der lange diskutiert werden muss; numerisch ja, mathematisch signifikant, für die klinische Relevanz geringstgradig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Für das Protokoll: Herr Professor Scheid hat um 13.56 Uhr in den Chat geschrieben: Kein Problem. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Herr Sindern, ich übergebe Ihnen das Wort.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank. – Ich glaube, es ist deutlich geworden, dass VRd als die Standardtherapie für den Vergleich im Indikationsgebiet angesehen werden kann. VRd war Teil der zVT und kann jetzt unter Berücksichtigung der Arzneimittelnutzenverordnung anerkannt werden. Dafür sprechen eine höhere Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu anderen Therapien innerhalb der zVT.

Im Anwendungsgebiet ist eine Langzeitremission für viele Patienten ein realistisches Therapieziel. Voraussetzung dafür sind zunächst das Erreichen und Aufrechterhalten eines mindestens vollständigen Ansprechens. Das kann erreicht werden, das hat die Studie gezeigt. Deshalb sind die Induktion und Konsolidierung mit D-VRd jetzt auch Mittel der ersten Wahl.

Insbesondere in der Teilsequenz ist daher das vollständige Ansprechen aus unserer Sicht bewertungsrelevant. Die Daratumumab-Kombination führt bei signifikant mehr Patienten zu einem mindestens vollständigen Ansprechen und zu einer höheren Rate an MRD-Negativität sowie anhaltender MRD-Negativität.

Das tiefere Ansprechen, das bis zum Ende der Konsolidierungstherapie erreicht wird, und das nachhaltige tiefe Ansprechen im weiteren Therapieverlauf mit der Kombination aus Daratumumab und Lenalidomid schlagen in einer signifikant höheren Rate an anhaltender MRD-Negativität im Interventionsarm durch. Das führt zu einer bisher nie dagewesenen Krankheitskontrolle bei diesen Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Das geht in der Studie nach rund vier Jahren Nachbeobachtungszeit mit einer signifikanten Reduktion der Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie einher, und 84 Prozent der Patienten im D-VRd-Arm haben nach vier Jahren keinen Progress. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Expertinnen und Experten für die letzten zweieinhalb gemeinsamen Stunden. Wir werden das selbstverständlich mit Blick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie diskutieren. An dieser Stelle können wir die Anhörung schließen. Ich bedanke mich und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2024-B-262-z Daratumumab

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

Daratumumab

[Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Autologe Stammzelltransplantation
- Allogene Stammzelltransplantation

3. 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 mit Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason) Beschluss vom 20. August 2020
- Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) Beschluss vom 18. März 2022
- Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) Beschluss vom 22. März 2019

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 17. Juni 2021)
Anlage II: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind
(Beschluss vom 19.01.2017)

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

	<p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use):</p> <p>Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms (Beschluss vom 20. Mai 2021).</p>
<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab L01FC01	<u>Anwendungsgebiet nach Positive Opinion:</u> Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Induktions- und Konsolidierungstherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie in Kombination mit Lenalidomid von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
Chemotherapien	
Carmustin L01AD01 Carmustin-ratiopharm (generisch)	Carmustin-ratiopharm ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: [...] Multiples Myelom (in Kombination mit Glukokortikoiden wie z. B. Prednisolon)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen an gezeigt ist: [...] Fortgeschrittenes multiples Myelom. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Melphalan L01AA03 Alkeran (generisch)	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: [...] multiplem Myelom

Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Bortezomib L01XX32 Velcade® (generisch)	VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.
Daratumumab L01XC24 Darzalex®	DARZALEX ist indiziert: [...] in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation.
Thalidomid L04AX02 Thalidomide Celgene	Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.
Immunstimulanzen	
Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA	Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT® (generisch)	Onkologie: - Palliativtherapie maligner Tumoren - Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata Palliativtherapie maligner Tumoren – Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin®H (generisch)	Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom

	<p>– 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.</p>
<p>Prednison H02AB07 Decortin® (generisch)</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-262z (Daratumumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	30
Referenzen	33

Abkürzungsverzeichnis

ASCT	autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	Complete response
CRD	cyclophosphamide, lenalidomide, and dexamethasone
DBI	Daratumumab-based induction therapy
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDT	High-dose therapy
HiR	high risk
HR	Hazard Ratio
IMiD	immunomodulatory drugs
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MM	Multiple myeloma
NDMM	Newly diagnosed multiple myeloma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTEMM	non-transplant eligible MM
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-free survival
PI	proteasome inhibitor
RR	Relatives Risiko
sCR	we're stringent complete response
SDT	standard- dose therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEMM	transplant eligible MM
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

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

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 05.10.2023 durchgeführt, die folgende am 01.07.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 794 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Lin CM et al., 2023 [5].

Treatment benefit of upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to clarify the roles of upfront HDT/ASCT for MM patients. Further meta-regression was also performed to explain the heterogeneity among the included studies.

Methodik

Population:

- newly diagnosed MM patients

Intervention/Komparator:

- ASCT with no ASCT

Endpunkte:

- post-ASCT/consolidation complete response (CR) rate, PFS or OS

Recherche/Suchzeitraum:

- 2012–2023
- Embase, Cochrane Library, and PubMed (MEDLINE)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2) [10] and the Cochrane risk of bias tool for nonrandomized studies (ROBINS-I)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs
- 15 observational studies

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Studies	Number of patients (ASCT/No-ASCT)	Median or mean age (years)	ISS III (%)	High-risk genetics (%)	Median follow-up (months)	Male (%)	Enrollment periods \geq 2012 (%)	Induction (PI %)(IMiD %)(PI + IMiD %)(Triplet %)	Consolidation (ASCT/No-ASCT)	Maintenance	Outcomes
RCTs											
Palumbo et al., 2014 [16]	273 (141/132)	57	23.6	28.8	51.2	59	2007 ~ 2009 (0)	RD (0) (100) (0) (0)	M200/MPR	R	CR, PFS, OS
Gay et al., 2015 [17]	256 (127/129)	56.5	29	21.8	52	46.9	2009 ~ 2011 (0)	RD (0) (100) (0) (0)	M200/CRD	R	CR, PFS, OS
Attal et al., 2017 [18]	700 (350/350)	59.5	18	12.8	44	60.3	2010 ~ 2012 (33.3)	RVD (100) (100) (100) (100)	M200/RVD	R	CR, PFS, OS
Cavo et al., 2020 [19]	1197 (702/495)	58	20.1	25	60.3	57.7	2011 ~ 2014 (75)	CVD (100) (0) (0) (100)	(M200/VMP) \rightarrow RVD (37.5%)	R	CR, PFS, OS
Gay et al., 2021 [20]	315 (158/157)	57	17.1	47	50.9	55.6	2015 ~ 2017 (100)	KRD (100) (100) (100) (100)	M200/KRD	KR or R	CR, PFS, OS
Richardson et al., 2022 [36]	722 (365/357)	56	13.3	18.3	76	57.8	2010 ~ 2018 (77.8)	RVD (100) (100) (100) (100)	M200/RVD	R	CR, PFS, OS
Yong et al., 2023 [37]	218(109/109)	59	19	20	40.2	59	After 2015 (100)	KCD (100) (0) (0) (100)	M (high dose)/KCD	K	CR, PFS
Observational studies											
Wildes et al., 2015 [21]	146 (62/84)	68	NA	NA	48.4	52.7	2000 ~ 2010 (0)	T, R, V, or others (24.9 ^a) (49.9 ^a) (NA) (NA)	M200/NA	None, T, R, V, or others	OS
Biran et al., 2016 [22]	431 (90/341)	62	23.4	4.9	NA	55.9	2004 ~ 2006 (0)	RD (0) (100) (0) (0)	NA	NA	OS
Cohen et al., 2018 [23]	60 (34/26)	62	35	100	17	20	2008 ~ 2016 (55.6)	V, CVD, or others (88) (NA) (NA) (\geq 72)	NA	NA	PFS, OS
Hajek et al., 2018 [24]	2446 (710/1736) for OS 2442 (709/1733) for PFS 977 (236/741) for CR	67	35.8	NA	22.2	53.3	2007 ~ 2014 (37.5)	V, K, R, T, or others (48.2) (45.3) (4.9) (NA)	NA	NA	CR, PFS, OS
Remes et al., 2018 [25]	275 (114/161)	66	NA	NA	25	43	2009 ~ 2013 (40)	R, T, V, or Pom (25 ^b) (75 ^b) (NA) (NA)	NA	NA	TTNT (PFS), OS
Rosenberg et al., 2019 [26]	5309 (2125/3184)	61.5	NA	NA	98.5	55	1998 ~ 2012 (6.7)	N/A	NA	NA	OS
Belotti et al., 2020 [27]	131 (85/46)	70.7	34	10	27	50.4	2013 ~ 2017 (100)	V(T)D, CVD, or others (97.7) (61.1) (61.1) (94.7)	M200/NA	NA	CR, PFS

Table 1 (continued)

Studies	Number of patients (ASCT/ No-ASCT)	Median or mean age (years)	ISS III (%)	High-risk genetics (%)	Median follow-up (months)	Male (%)	Enrollment periods \geq 2012 (%)	Induction (PI %) (IMiD %) (PI + IMiD %) (Triplet %)	Consolidation (ASCT/ No-ASCT)	Maintenance	Outcomes
Czyz et al., 2020 [28]	97 (29/68)	63	35	100	33	56.7	2011~2017 (85.7)	(V)CTD or MTD (49) (61.9) (19,6) (100) (NA)	NA	NA	OS
Goldman-Mazur et al., 2020 [29]	230 (82/148)	62	48.4	NA	NA	40.2	2005~2018 (50)	PI, IMiD, or others (80.5) (51.8) (37.5) (NA)	NA	NA	PFS, OS
Kaur et al., 2021 [30]	939 (378/561)	65.6	15.5	20.5	NA	48.9	2000~2017 (33.3)	CVD or others (66 ^e) (66 ^e) (39.7) (\geq 39.7)	NA	NA	OS
Lemieux et al., 2021 [31]	79 (38/41)	71	26.6	89.9	40	64.6	2010~2019 (80)	PI, IMiD, or others (88.6) (64.6) (59.5) (82.3)	NA	NA	PFS, OS
Abello et al., 2022 [32]	872 (252/620)	67	35.1	NA	18	52.9	2018~2020 (100)	CVD, VTD, or others (79.2) (30.8) (24) (74.4)	NA	NA	OS
Bai et al., 2022 [33]	42 (25/17)	69	47.6	NA	NA	57.1	2010~2018 (77.8)	VTD (100) (100) (100) (100)	M200/NA	NA	CR, OS
Cho et al., 2022 [34]	210 (54/156)	67	19.5	9	34.5	51.4	2011~2018 (87.5)	VMP, KMP, VTD, or CVD (80) (45.7) (25.7) (\geq 80)	NA	NA	PFS, OS
Pawlyn et al., 2022 [35]	770 (404/366)	67	25.3	44.1	NA	61.2	2013~2017 (100)	CTD or CRD (0) (100) (0) (100)	NA	R \pm Vor	PFS, OS

RCT Randomized controlled trial, ASCT Autologous stem-cell transplantation, ISS International staging system, R lenalidomide, V Bortezomib, D Dexamethasone, C Cyclophosphamide, K Carfilzomib, T Thalidomide, M Melphalan 100 mg/m², M200 Melphalan 200 mg/m², P Prednisone, Pom Pomalidomide, Vor Vorinostat, PI Protease inhibitor, IMiD Immunomodulatory agent, CR Complete response, PFS Progression-free survival, TTNT Time to next treatment, OS Overall survival, NA Not applicable, e Estimated by equal division of the kinds of the regimens

Qualität der Studien:

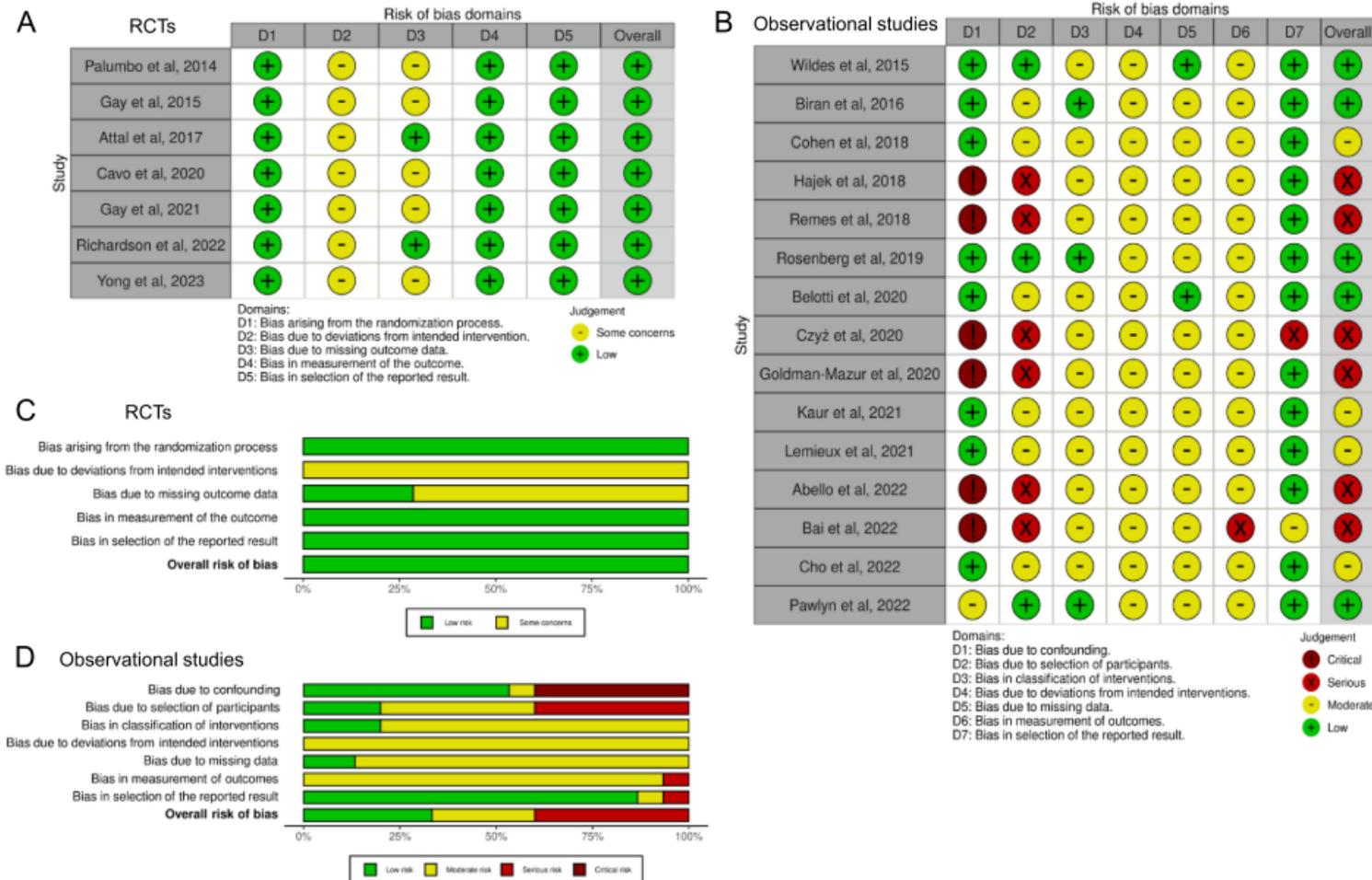
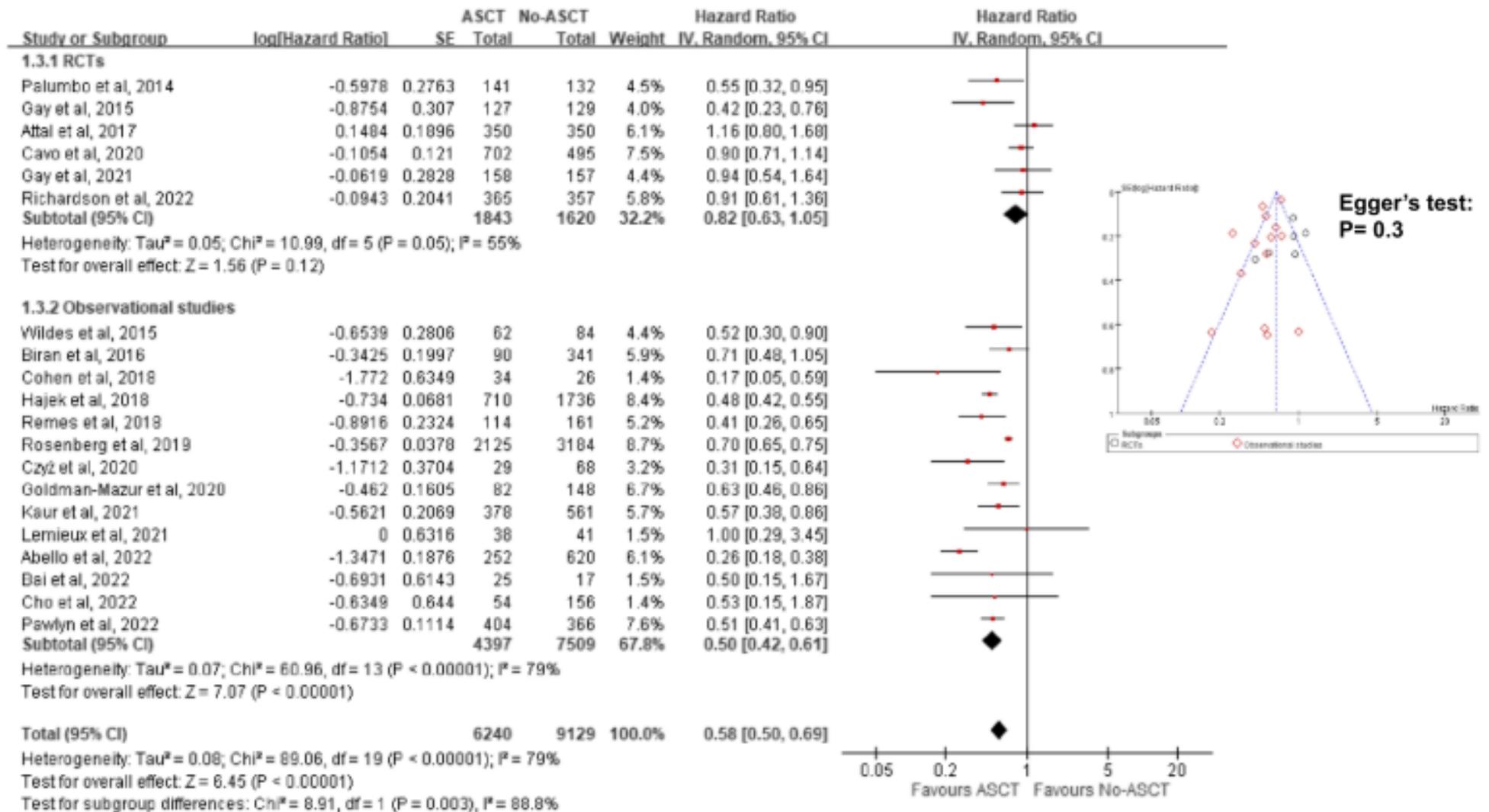


Fig. 2 Risk-of-bias assessment. **A, C.** The revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2) of the RCT studies included in the meta-analysis; **B, D.** The Cochrane risk of bias tool for non-randomized studies (ROBINS-I) of the observational studies in the meta-analysis. RCT, randomized controlled trial

Studienergebnisse:

C. HR for OS



Discussion:

ASCT was related to a significantly better CR, PFS, and OS than SDT/no ASCT. Two kinds of sensitivity analyses, including the removal of the studies with a high risk of bias and the trim-and-fill imputation method, fundamentally confirmed these findings. Finally, the meta-regression analysis revealed that decreased proportion of PI or combined PI/IMiD utilization, decreased percentage of males or median follow-up duration, older median or mean age, and increased percentage of patients with ISS stage III or high-risk genetic features were significantly associated with an improved PFS or OS for upfront HDT/ASCT in MM care.

Fazit der Autoren

Our analysis revealed that upfront ASCT has CR, PFS, and OS benefits. Older age, increased percentage of people with ISS stage III or high-risk genetic features, decreased PI or combined PI/IMiD utilization, and decreased follow-up duration or percentage of males are related to a greater survival advantage with ASCT, which probably accounts for the discrepancy between PFS and OS in the previous meta-analyses. In brief, upfront ASCT remains a beneficial treatment for newly diagnosed MM patients in the era of novel agents. Its advantage is particularly pronounced in high-risk MM populations, such as elderly individuals, males, those with ISS stage III, and those with high-risk genetic features; however, it is attenuated with PI or combined PI/IMiD utilization, leading to divergent survival outcomes.

Kommentare zum Review

SR enthält sowohl RCTs als auch nicht-randomisierte Studien. Mangels besserer Studien und aufgrund der teilweise getrennten Auswertung nach Studientyp wurde das SR trotzdem eingeschlossen.

Chong LL et al., 2021 [1].

Daratumumab-based induction therapy for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the efficacy and safety of Dara-based induction overall, and in specific subgroups of newly diagnosed MM

Methodik

Population:

- patients with treatment naïve, TEMM and NTEM

Intervention/ Komparator:

- comparing the effects of Dara-based induction regimens versus standard treatment

Endpunkte:

- primary efficacy outcomes: stringent complete response (sCR) for TEMM and progression-free survival (PFS) for NTEM.
- Secondary efficacy outcomes: overall response rate (ORR) and the rates of very good partial response (VGPR), partial response (PR), complete response (CR), negative minimal residual disease (MRD), stable disease (SD) and progressive disease (PD), safety

Recherche/Suchzeitraum:

- We identified eligible trials by searching MEDLINE, EMBASE and Cochrane Register of Controlled Trials
- from the date of inception onward to April 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five articles
- two RCTs that include TEMM

Charakteristika der Population/Studien:

- A total of 2735 patients were included from four RCTs analysed
- ALCYONE 2018, MAIA 2019, CASSIOPEIA 2019 and GRIFFIN 2020

Table 1
Patient demographics and baseline disease characteristics among the patients included in the clinical trials (N = 2735). NDMM, newly diagnosed multiple myeloma.

Characteristics	Transplant Eligible NDMM		Transplant Ineligible NDMM	
	Daratumumab-based Induction (n = 647)	Standard Induction (n = 645)	Daratumumab-based Induction (n = 718)	Standard Induction (n = 725)
Age, years				
Median, range	59 (22–70)	60 (26–70)	72 (40–93)	73 (45–91)
Gender				
Male	374 (57.8 %)	379 (58.8 %)	349 (48.6 %)	362 (49.9 %)
Female	273 (42.2 %)	266 (41.2 %)	369 (51.4 %)	363 (50.1 %)
Performance score				
Total	644	644	718	725
0	304 (47.0 %)	297 (46.0 %)	205 (28.6 %)	222 (30.6 %)
1	276 (42.7 %)	282 (43.7 %)	360 (50.1 %)	360 (49.7 %)
2	64 (9.9 %)	65 (10.0 %)	153 (21.3 %)	143 (19.7 %)
Type of measurable disease				
IgG	386 (59.7 %)	366 (56.7 %)	368 (51.3 %)	371 (51.2 %)
Non-IgG	261 (40.3 %)	279 (43.3 %)	350 (48.7 %)	354 (48.8 %)
ISS disease stage				
Total	646	643	718	725
I	253 (39.1 %)	278 (43.1 %)	167 (23.2 %)	170 (23.4 %)
II	295 (45.6 %)	270 (41.9 %)	302 (42.1 %)	316 (43.6 %)
III	98 (15.1 %)	95 (14.7 %)	249 (34.7 %)	239 (33.0 %)
Cytogenetics classification				
High risk	98 (15.1 %)	100 (15.5 %)	101 (14.1 %)	89 (12.3 %)
Standard risk	542 (83.8 %)	537 (83.2 %)	532 (74.1 %)	536 (73.9 %)
Not done	7 (1.1 %)	8 (1.2 %)	85 (11.8 %)	100 (13.8 %)
Median time since initial diagnosis of myeloma				
Month, range	0.81 (0.0–12.0)	0.91 (0.0–61.0)	0.88 (0.1–13.3)	0.85 (0.0–25.3)

Qualität der Studien:

Supplementary Table 1. Assessment of the risk of bias in each clinical trial included in the meta-analysis.

Study	Risk of bias arising from the randomization process	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assigning to treatment)	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to treatment)	Risk of bias due to missing outcome data	Risk of bias in measurement of outcome	Risk of bias in selection of the reported result	Overall risk of bias
Facon 2019	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Explanation	<p>An interactive web-response system was used to randomly assign patients.</p> <p>Baseline characteristics were well balanced between the two groups.</p>	<p>Only 4 patients (1%) in each group did not receive the assigned treatment.</p> <p>Intention to treat analysis was used for analysis of all outcomes except for safety.</p>	<p>We noted that the median relative dose intensity of lenalidomide and dexamethasone is much lower in the intervention arm compared to the control arm. However had everyone intervention group adhered to lenalidomide and dexamethasone, it is likely that the magnitude of benefit will be bigger.</p>	<p>Only 1 patient (< 1%) was lost to follow up in the control arm. There was no patient lost to follow up in the intervention arm.</p>	<p>Clear definitions of endpoints and measurement of outcomes.</p>	<p>Pre-specified analysis plans were used.</p>	

Mateos 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Explanation	<p>An interactive web-response system was used to randomly assign patients.</p> <p>Baseline characteristics were well balanced between the two groups.</p>	<p>4 patients (1%) in the intervention arm and 2 patients (0.5%) in the control arm did not receive the assigned treatment.</p> <p>Intention to treat analysis was used for analysis of all outcomes except for safety.</p>	<p>The median relative dose intensity of bortezomib and melphalan are similar in both intervention and control arms</p>	<p>No loss to follow up in both intervention and control arms</p>	<p>Clear definitions of endpoints and measurement of outcomes.</p>	<p>Pre-specified analysis plans were used.</p>	
Voorhees 2020	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Explanation	<p>Baseline characteristics were well balanced between the two groups.</p>	<p>5 patients (5%) in the intervention arm and 6 patients (6%) in the control arm was not included in the primary efficacy analysis.</p>	<p>94% of patients in the intervention arm and 91% of patients in the control arm completed the assigned induction treatment.</p>	<p>No loss to follow up in both arms</p>	<p>Clear definitions of endpoints and measurement of outcomes.</p>	<p>Pres-specified analysis plans were used</p>	

			The median relative dose intensities of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone were similar in both arms				
Moreau 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Explanation	<p>An interactive web-response system was used to randomly assign patients.</p> <p>Randomization was balanced using permuted blocks and stratification factors.</p> <p>Baseline characteristics were well balanced between the two groups.</p>	<p>7 patients (1%) in the intervention arm and 4 patients (0.7%) in the control arm did not receive the assigned treatment.</p> <p>Intention to treat analysis was used for analysis of all outcomes except for safety.</p>	The median relative dose intensity of bortezomib, thalidomide and melphalan are similar in both intervention and control arms	No loss to follow up in both intervention and control arms	Clear definitions of endpoints and measurement of outcomes.	Pre-specified analysis plans were used.	

Studienergebnisse:

3.3. Stringent Complete Response for trials on transplant eligible multiple myeloma

Dara-based treatment was associated with a clinically and statistically significant improvement in sCR rate compared with standard treatment (Odds ratio 1.59, 95 % CI 1.24–2.05, P value = 0.0003, Fig. 2). There was no statistically significant heterogeneity in the odd ratios for SCR from individual trials (chi square P value = 0.96, I² = 0%). The GRADE score was judged to be of high certainty (Supplementary Table 2).

3.4. Subgroup analyses on Stringent Complete Response for trials on transplant eligible multiple myeloma

Patients with standard risk cytogenetic profiles treated with Darabased regimen demonstrated a statistically significant effect on sCR compared to HiR MM. The pooled odds ratio was 1.86, 95 % CI (1.41–2.46) for patients with the standard risk cytogenetic profile and was 0.78, 95 % CI (0.41–1.48) for patients with HiR MM. The test for subgroup differences showed a P value of 0.01 (Fig. 3). The effects on sCR were similar between subgroups defined by gender, ISS disease stage, heavy chain isotype and ECOG performance status (Supplementary Table 3).

3.5. Other efficacy outcomes for trials on transplant eligible multiple myeloma

Dara-based induction was associated with a clinically substantial and statistically significant improvement in PFS compared to standard treatment (Hazard Ratio 0.47, 95 % CI 0.33–0.66, Fig. 4). The gain in RMST for PFS was observed at the 24-month time point (2.39 months, 95% CI 0.97–3.81 months), but not at the 6- and 12-month time points (Supplementary Fig. 1). Dara-based treatment was also associated with improvement of other efficacy outcomes for CR or better (odds ratio 1.74, 95 % CI 1.38–2.20), minimal residual disease (MRD) negative regardless of response (odds ratio 2.83, 95 % CI 1.64–4.90) and MRD negative with CR or better (odds ratio 2.66, 95 % CI 1.42–5.01) compared to standard treatment. There was no significant difference between Dara-based and standard treatment regimens for outcomes including overall response, CR, VGPR or better, VGPR and PR. (Supplementary Table 4).

3.6. Adverse events for trials on transplant eligible multiple myeloma

Dara-based treatment was associated with increased odds of adverse events in terms of neutropenia (any grade) (odds ratio 2.17, 95 % CI 1.67–2.81), neutropenia (G3 or 4) (odds ratio 2.28, 95 % CI 1.74–3.00) and lymphopenia (any grade) (odds ratio 1.48, 95 % CI 1.10–1.98) compared with standard treatment. There was no difference between the two arms in terms of lymphopenia (G3 or 4), peripheral neuropathy (any grades), peripheral neuropathy (G3 or 4), constipation (any grades), constipation (G3 or 4), nausea (any grades), nausea (G3 or 4), pyrexia (any grades), pyrexia (G3 or 4), peripheral oedema (any grades) and peripheral oedema (G3 or 4).

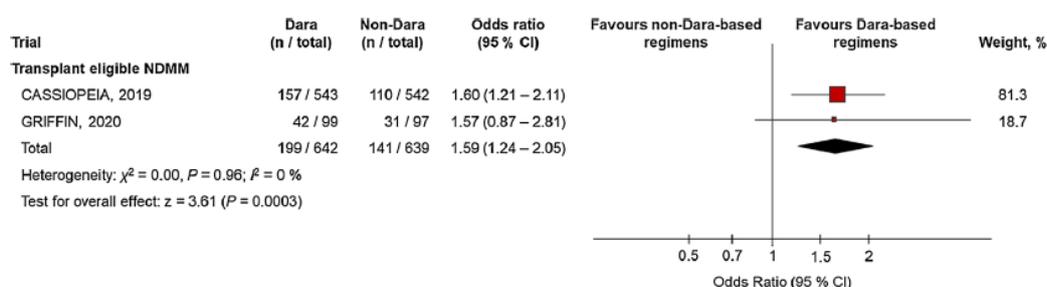


Fig. 2. Odds ratios (ORs) for stringent complete response (sCR) in transplant eligible newly diagnosed MM (NDMM). The ORs for each trial are represented by the squares, with the size of each square corresponding to the size of the individual study. The confidence interval (CI) is a function of the overall sample size. The diamonds

represent the estimated overall effect, based on the meta-analysis fixed-effect method. All statistical tests were 2-sided.

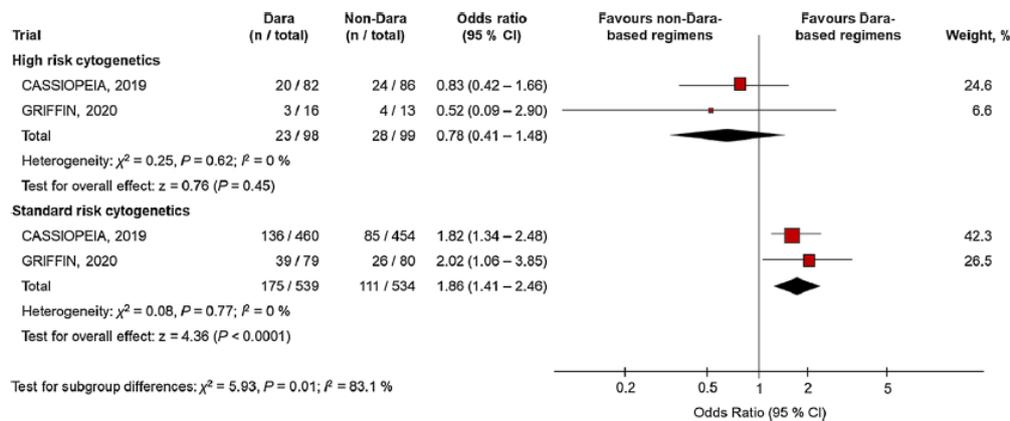


Fig. 3. Odds ratios (ORs) for stringent complete response (sCR) in transplant eligible newly diagnosed (NDMM), by cytogenetic subgroup.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we propose that although Dara-based induction is clearly beneficial in standard risk patients, there is currently insufficient data to demonstrate a benefit in HiR MM. Given that some HiR patients do benefit from Dara-based induction, clinical trials focusing on this subgroup are required to determine which HiR patients may benefit from Dara-based induction and the basis for this response. A better understanding of the biology of HiR MM is required to design more potent targeted therapeutics to address this unmet clinical need.

Gagelmann, N. & Kroger, N., 2021 [2].

The role of novel agents for consolidation after autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review.

Fragestellung

to systematically present the role of novel agents for consolidation therapy after autoHSCT and to identify potential future research questions.

Methodik

Population:

- newly diagnosed MM

Intervention:

- consolidation therapy after auto-HSCT

Komparator:

- no consolidation or different consolidation regimens

Endpunkte:

- response before and after consolidation, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- The search was conducted from 1 January 2000 to 20 April 2020. Databases were initially searched on 2 May 2020, with an update on 22 May 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB; GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 citations on 12 prospective comparative studies, and 5 citations were single-arm or comparative studies with preliminary results.

Table 2 Data extracted from studies included in systematic review

Study	N	Regimen	Control	Start and duration	Induction	≥VGPR before /after consolidation	Median follow-up (m)	Median PFS (m)	OS
Bor									
Mellqvist et al. [14]	370	1.3 mg/m ² , 2 × w cycles 1 + 2, w cycles 3–6	Obs	D90, 6 cycles	Bor-naïve	40% vs. 39%/71% vs. 57%	38	27 vs. 20	3 y: 80% vs. 80%
Einsele et al. [15]	357	1.6 mg/m ² /w	Obs	D60–120, 4 cycles (35 d)	Bor-naïve 18–60 y: 29%; 61–75 y: 79%	55% vs. 58%/62% vs. 48%	51 from induction	23 vs. 17	5 y: 67% vs. 68%
Sezer et al. [16]	104	1.6 mg/m ² /w	Obs	D100, 4 cycles (35 d)	Bor-naïve: 29%	80% vs. 77%/80% vs. 68%	33	45 vs. 22	3 y: 80% vs. 79%
Thalpred									
Kalff et al. [17]	243	Thal: 100 mg/d, Pred: 50 mg	Pred	D42, 12 m	Discretion of physician*	NR/65% vs. 44%	60	32 vs. 18	5 y: 66% vs. 47%
Borthaldex/borthalpred									
Cavo et al. [18]	321	Bor: 1.3 mg/m ² d1/8/15/22; thal: 100 mg/d; dex: 40 mg d1/2/8/9/15/16/22/23	Thaldex	D90, 2 cycles (35 d)	Borthaldex vs Thalaldex	86% vs 81%/92% vs. 88%	30	Not reached vs. 32	Final analysis (7.8 y): 68% vs. 59%
Leleu et al. [19]	217	Bor: 1.3 mg/m ² IV d1/4/8/11; thal: 100 mg/d; dex: 40 mg/w	Obs	NR, 2 cycles	Borthaldex	76% vs. 64%/83% vs. 64%	30	NR	4 y: 91% vs. 84%
Horvath et al. [20]	203	Bor: SC 1.3 mg/m ² /2w; thal: 100 mg/d; pred: 50 mg	Thalpred	D30–50, 32 w	Borcydex	43% vs. 38%/69% vs. 65% (3 m)	23	32 vs. 33	NR
Borlendex									
Stadtmauer et al. [21]	660	Bor: 1.3 mg/m ² IV/SC d1/4/8/11; len: 15 mg d1–14; dex: 40 mg/d d1/8/15	Obs	D60–120, 4 cycles (21 d)	NR	NR	36	Not reached, 38 m: 58% vs. 54%	38 m: 85% vs. 84%
Cavo et al. [22]	877	Bor: 1.3 mg/m ² IV/SC d1/4/8/11; len: 25 mg d1–21; dex: 20 mg d1/2/4/5/8/9/11/12	Obs	2 cycles (28d)	Borcydex	NR	42	60 vs. 46	60 m: 77% vs. 72%
Paiva et al. [27]	458	Bor: 1.3 mg/m ² SC d1/4/8/11; len: 25 mg d1–21; dex: 40 mg d1–4/9–12	No	2 cycles (28 d)	Borlendex	Undetectable MRD 42%/48% ^b	40	36 m: 87% vs. 50% ^c	36 m: 96% vs. 88% ^c
Car									
Wester et al. [23]	111	Car: 20/27 mg/m ² , 20/36 mg/m ² , 20/45 mg/m ² , 20/56 mg/m ² d1/2/8/9/15/16; thal: 50 mg d1–28; dex: 40 mg/w	No	NR, 4 cycles (28 d)	Carthaldex	65%/86%	59	58	Median, 83 m
Gay et al. [24]	474	Car: 36 mg/m ² d1/2/8/9/15/16; len: 25 mg d1–21; dex: 20 mg d1/2/8/9/15/16/22/23	Careydex	4 cycles (28 d)	Carlendex vs. careydex	81% vs. 66%/89% vs. 76% (10 ⁻³ MRD– 58% vs. 41)	20	Immature	Immature
Ixa									
Vij et al. [25]	172	Ixa: 4 mg d1/8/15; len: 15 mg d1–21; dex: 40 mg d1/8/15	No	D120, 4 cycles	NR	76% (10 ⁻⁶ MRD– 19%)/85% (10 ⁻⁶ MRD– 27%)	NR	NR	NR
Roussel et al. [26]	46	Ixa: 3 mg d1/4/8/11; len: 25 mg d1–14; dex: 40 mg d1/4/8/11	No	Early: 2 cycles (28 d); late: 6 cycles (28 d)	Ixalendex	61%/early: 61%; late: 58%	22	NR	NR
Dara									
Moreau et al. [28]	1085	Bor: 1.3 mg/m ² d1/4 in w1 + d8/11 in w2; thal: 100 mg/d; dex: 40 mg IV/O d1/2/8/9/15/16; dara: 16 mg/kg/2w IV)	Borthaldex	D30, 2 cycles (28 d)	Dara-borthaldex vs. borthaldex	77% vs. 67%/83% vs. 78% (10 ⁻⁵ MRD– 64% vs. 44%)	19	18 m: 93% vs. 85%	Immature
Voorhees et al. [29]	207	Bor: 1.3 mg/m ² SC d1/4/8/11; len: 25 mg d1–14; dex: 20 mg d1/2/8/9/15/16; dara: 16 mg/kg IV d1	Borlendex	D60–100, 2 cycles (21 d)	Dara-borlendex vs. borlendex	87% vs. 66% (10 ⁻⁵ MRD– 21% vs. 6%)/91% vs. 73% (10 ⁻⁵ MRD– 51% vs. 20%)	22	24 m: 96% vs. 90	Immature

Vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; cyclophosphamide, idarubicin, and dexamethasone; prednisone, cyclophosphamide, doxorubicin, and carmustine; and cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methylprednisolone. m, months; y, years; d, days; w, week; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; N, number of patients; MRD, minimal residual disease; VGPR, very good partial response; bor, bortezomib; thal, thalidomide; dex, dexamethasone; pred, prednisolone; len, lenalidomide; car, carfilzomib; ixa, ixazomib; dara, daratumumab; cy, cyclophosphamide; NR, not reported

Charakteristika der Population/Studien:

- The overall population comprised 5905 patients, and the median follow-up ranged 19–60 months. One study reported final results with long-term follow-up of 93 months

Qualität der Studien:

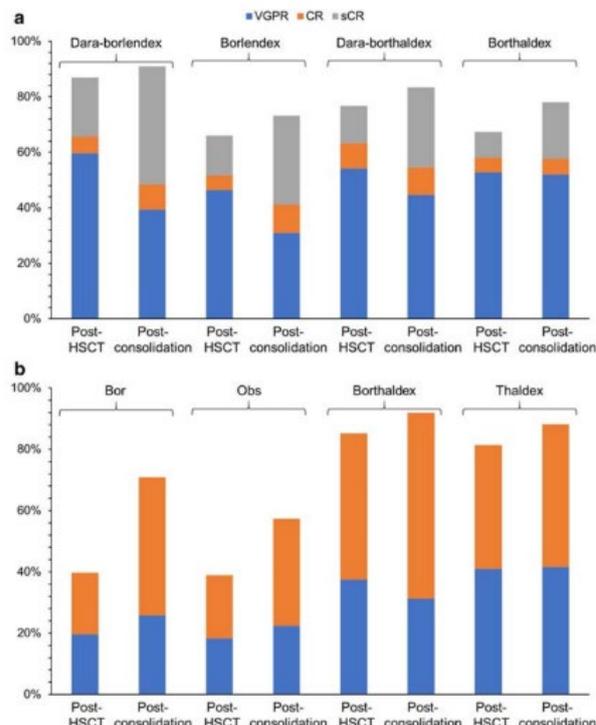
Table 1 Risk of bias assessment

Study	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Mellqvist et al. [14]	Low	Low	High	Low	Low	Unclear
Einsele et al. [15]	Low	Unclear	High	Low	Low	Low
Sezer et al. [16]	Low	Unclear	High	Low	Low	Low
Kalff et al. [17]	Low	Low	High	Low	Low	Low
Cavo et al. [18]	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low
Leleu et al. [19]	High	High	Unclear	High	Unclear	High
Horvath et al. [20]	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stadtmauer et al. [21]	Low	Unclear	Unclear	High	Low	Unclear
Cavo et al. [22]	Low	Unclear	Unclear	High	Low	Unclear
Wester et al. [23]	High	Unclear	High	Low	Low	Unclear
Gay et al. [24]	Low	Unclear	High	High	High	Unclear
Vij et al. [25]	High	Unclear	High	High	High	High
Roussel et al. [26]	High	Unclear	High	High	High	High
Paiva et al. [27]	High	Unclear	Unclear	High	High	Unclear
Moreau et al. [28]	Low	Low	Unclear	High	Low	Low
Voorhees et al. [29]	Low	Low	Unclear	High	Low	Low

Studienergebnisse:

- Note: Due to the marked heterogeneity in follow-up and treatment sequence of the selected studies, the reviewers acknowledged that it was not appropriate to undertake a meta-analysis. Therefore, a descriptive review of results was performed.
- Irrespective of the regimen, deepened responses after consolidation were seen and improvements were more pronounced with multi-agent consolidation.
 - Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone improved long-term survival versus duplet consolidation, including in patients with high-risk cytogenetics.
 - The addition of daratumumab to triplet regimens yielded modestly improved responses with significantly increased rates of minimal residual disease negativity but survival results were limited by short follow-up.

Fig. 3 Responses after auto-HSCT and consolidation for different comparisons in prospective randomized studies. VGPR, very good partial response; CR, complete response; sCR, stringent complete response; Bor, bortezomib; Thal, thalidomide; Dex, dexamethasone; Len, lenalidomide; Dara, daratumumab; Obs, observation



- In high-risk MM, responses were not different, whereas progression-free survival appeared to be improved with consolidation therapy, challenging the association of response and overall outcome in this subgroup.

Fazit der Autoren

This review highlighted that responses could be deepened for most patients using novel agent consolidation after autoHSCT but varied across regimens, and that a survival benefit may be seen with long-term follow-up. The rationale for consolidation with novel agents in high-riskMMpatients remains inconclusive, since response and outcome appeared to be dissociated, and future studies should focus on patient stratification as well as consistent response assessment includingMRD status, assuring comparability which thereby enables better evidence assessment.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [3,4].

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), 2022 {Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), , 779 1935}

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

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des MM.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Letzte Recherche: 05.04.2019

LoE/GoR

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

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

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 5: Konsensstärke

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

Empfehlungen

13.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Fitte Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten, insbesondere ohne kardiopulmonale Begleiterkrankungen <i>sollten</i> eine Induktionstherapie mit dem Ziel einer Hochdosistherapie erhalten.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Auch im Zeitalter der neuen Substanzen ist eine Hochdosistherapie im Anschluss an die Induktionstherapie weiter die Therapie der Wahl für geeignete Patienten, mit einem signifikanten Vorteil hinsichtlich Remissionsstatus und PFS, sowie in mehreren Studien auch für das Gesamtüberleben.

In einer Studie von Gay et al. wurde eine Konsolidierung bestehend aus 6 Zyklen RCD mit einer Hochdosistherapie mit Melphalan 200mg/m² gefolgt von einer Lenalidomidhaltigen Erhaltungstherapie verglichen. Das PFS (28,6 vs 43,3 Monate; HR 2,51, p<0,001) und 4-Jahresüberleben (73% vs. 86%; HR 2,40, p=0,004) war signifikant besser für Patienten, die eine Hochdosis erhalten hatten [268]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie von Palumbo et al. in der eine Konsolidierung mit MPR mit einer Hochdosis verglichen wurde [271]. In der EMN02/HO-95-Studie fand sich ein positiver Effekt der Hochdosis auf das PFS auch für eine bortezomibhaltige Induktionstherapie [267].

Attal et al. zeigten in der IFM-2009 Studie den Vorteil einer Hochdosistherapie hinsichtlich PFS auch für eine Induktionstherapie mit einer Bortezomib/Lenalidomid-Kombination und Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich allerdings bisher kein signifikanter Unterschied [272].

Metaanalysen zeigen ebenfalls einen Vorteil für das PFS sowie einen Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben. So fand eine Metaanalyse von Dhakal et al., in der 4 Studien verglichen wurden ein signifikant verbessertes PFS (HR 0,55 [95%CI 0,41-0,74]; p = 0,004) und einen Trend für ein verbessertes OS (HR 0,76 [95%CI 0,42-1,36]; p=0,20) [273]. Ein ähnliches Ergebnis fand sich auch in einer Metaanalyse von Su et al. [269].

Auch die aktuelle EMN02/HOVON-95-Studie, die die autologe Stammzelltransplantation mit einer Konsolidierung mit VMP verglich, zeigte einen deutlichen Vorteil für die Durchführung einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation hinsichtlich des PFS (medianes PFS mit Hochdosistherapie 56,7 Monate [95%CI 49,3–64,5] vs. 41,9 Monate bei Konsolidierung mit VMP [95%CI 37,5–46,9]; HR 0,73 [95%CI 0,62–0,85]; p=0,0001). Die Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren aber über alle Patienten gesehen statistisch nicht signifikant (5-Jahres OS 75,1% in der Transplantationsgruppe vs. 71,6% in der VMP-Gruppe (HR 0,90 [95%CI 0,71–1,13]; angepasstes p=0,35) [270].

Alle Patienten, die potentiell für eine Hochdosis in Frage kommen, sollen daher in einem Transplantationszentrum zur Prüfung der Transplantationsfähigkeit vorgestellt werden.

Therapiefortführung nach Erreichen eines Ansprechens

13.25	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Stammzellsammlung <i>sollte</i> nach 4 bis 6 Zyklen Induktionstherapie erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[317]; [318]; [319] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse / Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
13.26	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Hochdosis <i>soll</i> mit Melphalan 200 mg/m ² KOF erfolgen.
	Starker Konsens
13.28	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Hochdosistherapie <i>sollte</i> unabhängig vom Ansprechen in der Induktionstherapie erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[338]; [318]; [339]; [340]; [113] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben / Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
13.29	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten, die unter Induktionstherapie progredient sind, <i>kann</i> , sofern zeitlich und unter Berücksichtigung der Endorganschädigung vertretbar, ebenfalls eine Hochdosistherapie angeboten werden.
	Starker Konsens

13.30	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Hochrisikopatienten (Hochrisikozytogenetik oder Stadium R-ISS III) <i>kann</i> eine Tandemtransplantation angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	[270]; [343] Gesamtüberleben / Progressionsfreies Überleben, Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.31	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten, die nach der ersten Hochdosistherapie keine fast komplette Remission, aber eine Verbesserung des Ansprechens erreicht haben, <i>kann</i> eine Tandemtransplantation angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	[344]; [345]; [343] Gesamtüberleben / Progressionsfreies Überleben, Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.32	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die zweite Transplantation <i>sollte</i> vor Progress und innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Transplantation erfolgen.
	Starker Konsens

13.35	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Jungen Patienten mit Hochrisikomyelom (Hochrisikozytogenetik oder Plasmazellleukämie) <i>kann</i> als Teil der Erstlinientherapie eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
	Starker Konsens

Induktionstherapie:

13.39	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten, die für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, <i>sollen</i> eine Induktionstherapie im Rahmen eines Hochdosiskonzepts erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[383]; [384]; [271]; [272] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.40	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten, bei denen eine Hochdosistherapie nicht ausgeschlossen ist, soll Melphalan in der Induktionstherapie vermieden werden.
	Starker Konsens
13.41	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine langfristige Induktionstherapie vor Stammzellsammlung, (> 4-6 Zyklen) soll ebenfalls vermieden werden, insbesondere wenn diese Lenalidomid oder andere immunmodulierende Substanzen enthält
	Starker Konsens
13.42	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Induktionstherapie vor geplanter autologer Stammzelltransplantation soll einen Proteasominhibitor enthalten. Bortezomib ist arzneimittelrechtlich zugelassen in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Daratumumab, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) (Stand 09/2021).
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[393]; [394]; [395]; [396] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie) Lebensqualität: Not reported
	Konsens
13.43	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten, die potentiell transplantationsfähig sind, sollen als Induktionstherapie eine Drei- oder Vierfachkombination erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[402]; [403]; [404]; [405]; [358] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie) Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Erhaltungstherapie:

13.45	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten <i>soll</i> nach HD und ASCT eine Erhaltungstherapie angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖	[363]; [430]; [365]; [431]; [432]; [433]; [434]; [271] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.46	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Als Erhaltungstherapie <i>soll</i> bei Standardrisikopatienten Lenalidomid gegeben werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖	[363]; [430]; [365]; [431]; [432]; [433]; [434]; [271] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.47	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Patienten mit initialem Kreatinin > 2mg/dl und/oder del 17p13 <i>kann</i> als Alternative zu Lenalidomid eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib angeboten werden *CAVE: nicht zugelassen
GRADE ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[431]; [435]; [436]; [437]; [438] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.48	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation <i>sollte</i> spätestens 3 Monate nach hämatologischer Rekonstitution begonnen werden.
	Starker Konsens

13.49	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie <i> soll </i> mindestens 2 Jahre und sollte bis zum Progress fortgeführt werden.
GRADE	[440]; [441]; [442]; [443]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

NCCN, 2024 [6].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Multiple Myeloma: vers. 01.2025.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, insbesondere zur Fragestellung der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

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:

- K.A.

LoE/ GoR

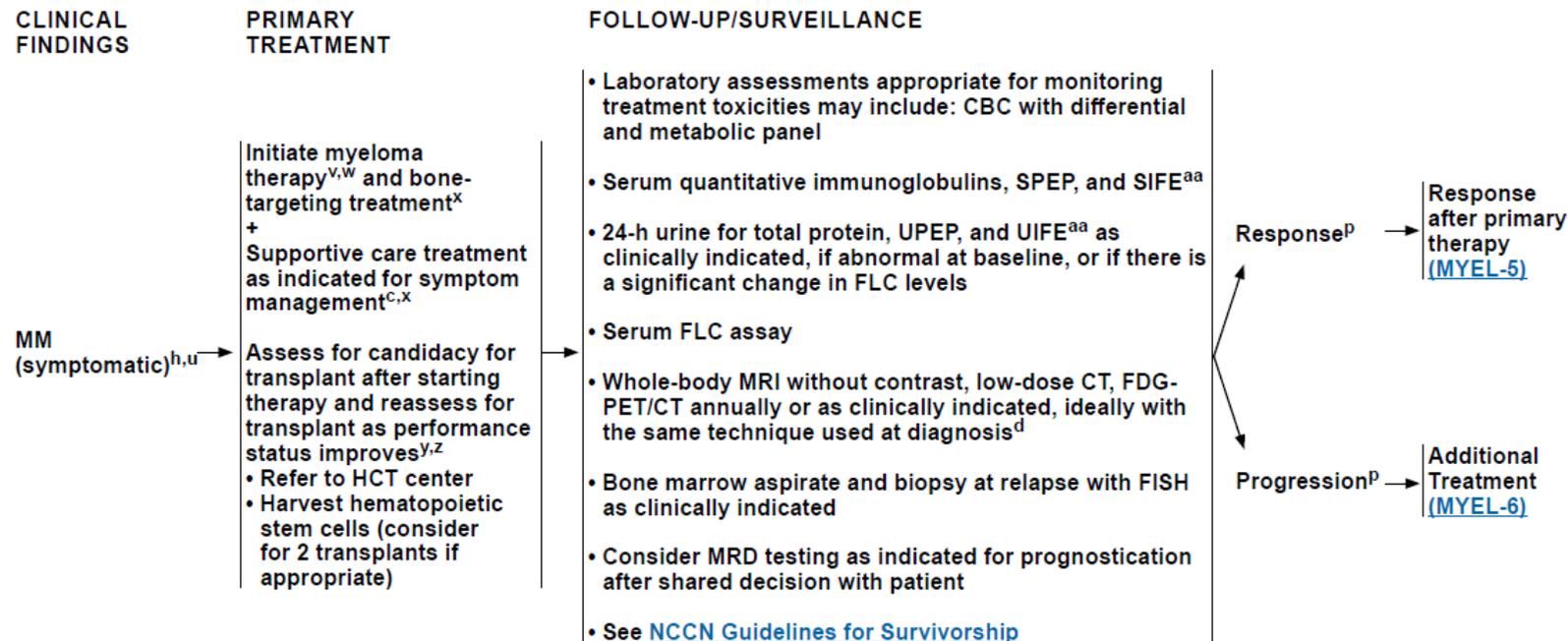
NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥ 1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence,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

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

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

All recommendations are considered appropriate.

Recommendations



^c [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-K\)](#).

^d [Principles of Imaging \(MYEL-C\)](#).

^h [Definitions of Smoldering and Multiple Myeloma \(MYEL-A\)](#).

^p [Response Criteria for Multiple Myeloma \(MYEL-E\)](#).

^u [Disease Staging and Risk Stratification for Multiple Myeloma \(MYEL-B\)](#).

^v [Myeloma Therapy \(MYEL-G\)](#).

^w [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^x [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).

^y Autologous transplantation: Category 1 evidence supports proceeding directly after primary therapy to high-dose therapy and HCT. Collecting stem cells and delaying HCT is also an option. See [Discussion](#).

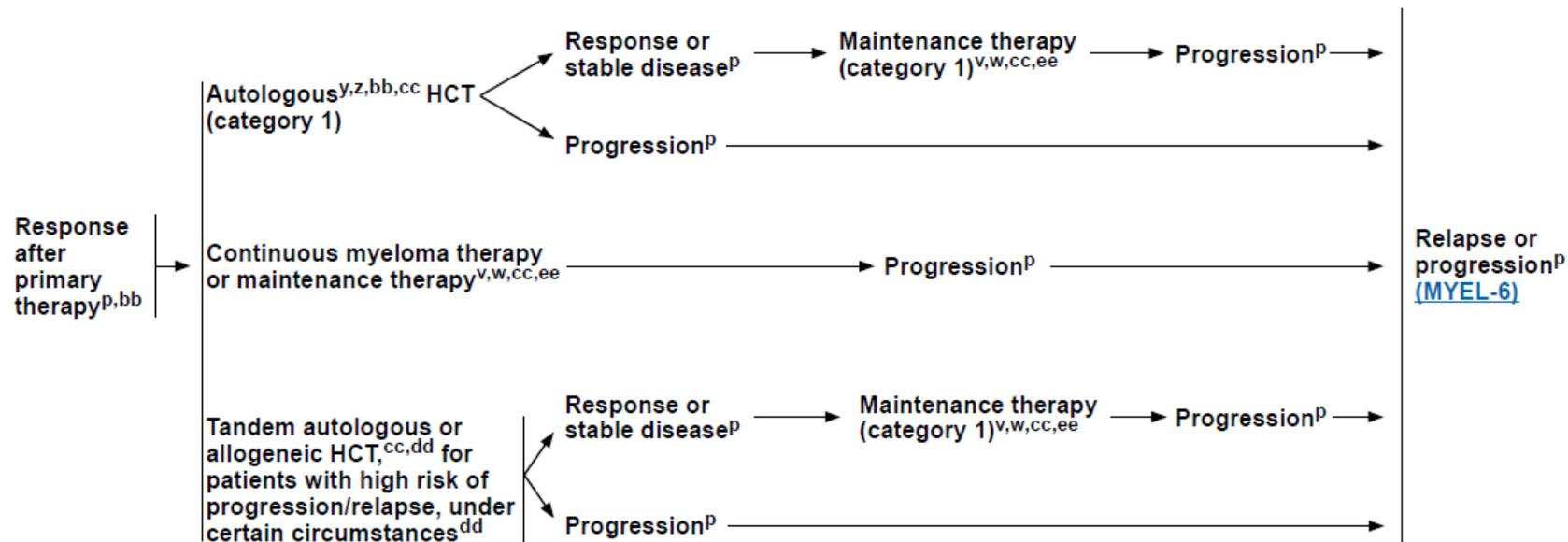
^z Renal dysfunction and advanced age are not contraindications to transplant.

^{aa} Needed only if protein electrophoresis is negative during follow-up.

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

MULTIPLE MYELOMA (SYMPTOMATIC)

FOLLOW-UP/SURVEILLANCE



^p [Response Criteria for Multiple Myeloma \(MYEL-E\)](#).

^v [Myeloma Therapy \(MYEL-G\)](#).

^w [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^y Autologous transplantation: Category 1 evidence supports proceeding directly after primary therapy to high-dose therapy and HCT. Collecting stem cells and delaying HCT is also an option. [See Discussion](#).

^z Renal dysfunction and advanced age are not contraindications to transplant.

^{bb} Patients with stable disease can be considered for autologous HCT.

^{cc} Follow up with the tests listed on [MYEL-4](#) under Follow-up/Surveillance.

^{dd} Allogeneic HCT should preferentially be done in the context of a trial when possible.

^{ee} The length of therapy should be balanced with toxicity and depth of response and disease status.

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

PRIMARY THERAPY FOR TRANSPLANT CANDIDATES ^{a-d}
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/lenalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1)
Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone • Isatuximab-irfc/bortezomib/lenalidomide/dexamethasone
Useful In Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone^e • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone^{e,f} • Daratumumab/bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Daratumumab/carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide/bortezomib^g (VTD-PACE) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone

MAINTENANCE THERAPY
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide^h (category 1)
Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib/lenalidomide^{i,h} • Daratumumab/lenalidomide^{i,h}
Useful In Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib ± lenalidomide^{i,h} • Ixazomib (category 2B)

^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order of NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.

^b [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).

^c [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^d [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-K\)](#).

^e Preferred primarily as initial treatment in patients with acute renal insufficiency or those who have no access to proteasome inhibitor (PI)/lenalidomide/dexamethasone. Consider switching to PI/lenalidomide/dexamethasone after renal function improves.

^f Treatment option for patients with renal insufficiency and/or peripheral neuropathy.

^g Generally reserved for the treatment of aggressive MM.

^h There appears to be an increased risk for secondary cancers, especially with lenalidomide maintenance following transplant. The benefits and risks of maintenance therapy vs. secondary cancers should be discussed with patients.

ⁱ Two drug maintenance recommended for high-risk MM

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

[Continued](#)

MYEL-G
1 OF 5

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2024) am 01.07.2024

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	((multiple OR (plasma NEXT cell*)) AND (myeloma OR myelomas)):ti,ab,kw
3	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
4	{OR #1-#3}
5	#4 with Cochrane Library publication date from July 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 01.07.2024

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	(multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab]) AND (myeloma[tiab] OR myelomas[tiab])
3	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab])

#	Suchfrage
	OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR bi-osis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assess-ment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR pre-print[pt])

Leitlinien in PubMed am 01.07.2024

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	(multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab]) AND (mye-loma[tiab] OR myelomas[tiab])
3	(("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Confer-ence, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane data-base of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR pre-print[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 01.07.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chong LL, Soon YY, Soekojo CY, Ooi M, Chng WJ, de Mel S.** Daratumumab-based induction therapy for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;159:103211.
 2. **Gagelmann N, Kroger N.** The role of novel agents for consolidation after autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review. *Ann Hematol* 2021;100(2):405-419.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 01.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
 4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 01.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
 5. **Lin CM, Chang LC, Shau WY, Chen CL, Yao CY, Tien FM.** Treatment benefit of upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2023;23(1):446.
 6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple myeloma: vers. 01.2025 [online]. 04.2024. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 16.10.2024]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo