

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 (Multiples Myelom, Stammzelltrans-
plantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib,
Lenalidomid und Dexamethason)

Vom 19. Februar 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	30
4.	Verfahrensablauf	30
5.	Beschluss	32
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	44
B.	Bewertungsverfahren	45
1.	Bewertungsgrundlagen	45
2.	Bewertungsentscheidung	45
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
2.2	Nutzenbewertung	45
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	46
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	47
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51
5.1	Stellungnahme Johnson & Johnson	51

5.2	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	98
5.3	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH	105
5.4	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	111
5.5	Stellungnahme Amgen GmbH	116
5.6	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	125
5.7	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	130
5.8	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH	141
5.9	Stellungnahme DGHO; DSMM, GMMG.....	149
D.	Anlagen.....	167
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	167
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	178

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 wurde am 1. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) 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 30 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 30. Januar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Daratumumab in dem Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem

Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind“, nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 20. März 2025 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des vom Antrag umfassten weiteren Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 4. April 2025 hat Daratumumab die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind“, erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben“, erfolgte am 18. Juli 2025. Beide Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. August 2025 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem 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 nicht geeignet sind.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. November 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen 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:

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.02.2026):

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 nicht geeignet sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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

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 nicht geeignet sind, die Chemotherapeutika Bendamustin, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan und Vincristin; der Proteasominhibitor Bortezomib, die CD38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab, die immunmodulatorischen Substanzen Lenalidomid und Thalidomid sowie die Glucocorticoide Dexamethason, Prednisolon und Prednison zur Verfügung. Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden. Zudem ist die Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason im Off-Label-Use verordnungsfähig.
- zu 2. Gemäß Anwendungsgebiet sind die Patientinnen und Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

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

- Isatuximab – Beschluss vom 7. August 2025 (Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)
- Daratumumab – Beschluss vom 16. Mai 2024 (Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)
- Daratumumab – Beschluss vom 18. März 2022 (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)

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

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

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

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

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

Aus der vorliegenden Evidenz zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht eine Empfehlung für 3- oder 4-fach-Kombinationstherapien hervor, die auf einem Immunmodulator und/oder Proteasominhibitor basieren. Diesbezüglich kommen nach Zulassungsstatus die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Melphalan + Prednison sowie die Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason in Betracht. Für die Zweifach-Kombinationstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason lässt sich aus der vorliegenden Evidenz keine eindeutige Empfehlung ableiten, weshalb diese Therapieoption nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Zudem sind neben der bewertungsgegenständlichen Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason zwei weitere Kombinationstherapien basierend auf Daratumumab für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zugelassen. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison stellte der G-BA mit Beschluss vom 16. Mai 2024 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Kombinationstherapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason wurde vom G-

BA mit Beschluss vom 18. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Diese beiden Kombinationstherapien werden von den vorliegenden Leitlinien empfohlen.

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

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

Bei der Kombinationstherapie Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason handelt es sich um eine weitere, noch recht neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet (Zulassung am 20.01.2025). In der Nutzenbewertung zu Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 7. August 2025 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 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:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der offenen, randomisierten Phase-III-Studie CEPHEUS vorgelegt.

In der Studie CEPHEUS wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) im Vergleich zu Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) untersucht.

Die Studie CEPHEUS wurde im Zeitraum von November 2018 bis Oktober 2025 in insgesamt 98 Zentren in Europa, Asien, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind oder eine autologe Stammzelltransplantation abgelehnt haben (N = 395).

Die Nichteignung für eine autologe Stammzelltransplantation war gemäß Einschlusskriterien der Studie CEPHEUS definiert als Alter ≥ 65 Jahre oder Alter < 65 Jahre bei gleichzeitig

vorhandenen relevanten Komorbiditäten. Für Patientinnen und Patienten, die jünger als 70 Jahre alt waren, erfolgte zusätzlich eine Einschätzung der Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation durch das ärztliche Prüfpersonal.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen zur post hoc gebildeten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die für eine autologe Stammzelltransplantation ungeeignet sind. Diese Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit einem Alter von weniger als 70 Jahren, die nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren, sowie Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 70 Jahren. Für die Nutzenbewertung wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation ungeeignet sind ($n = 289$), herangezogen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativitätsrate. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Hinsichtlich der Folgetherapien wurden im Interventions- und Vergleichsarm der Studie CEPHEUS teilweise Therapieoptionen eingesetzt, die nicht den aktuellen Leitlinienempfehlungen entsprechen.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Ergebnisse des zweiten Datenschnitts der Studie CEPHEUS vom 07.05.2024 für die Nutzenbewertung vor. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 08.10.2025 vor. Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wird in der Studie CEPHEUS operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung, oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wird in der Studie CEPHEUS operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression, erhoben basierend auf den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)

Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate war primärer Endpunkt der Studie CEPHEUS und wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen.

Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um einen relevanten Prognosefaktor handeln kann, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Die Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate zum Zeitpunkt 3 Jahre nach Randomisierung und zu einem Schwellenwert von 10^{-5} Zellen zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-MY20)

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie CEPHEUS anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit einer Responseschwelle von ≥ 10 Punkten vor.

Es zeigt sich lediglich für das Symptom Verstopfung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Hinsichtlich der weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie hinsichtlich des EORTC QLQ-MY20 liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie CEPHEUS mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes um ≥ 15 Punkte herangezogen. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor.

Zusammengefasst lässt sich in der Endpunktkategorie Morbidität insgesamt eine Verbesserung feststellen, welche auf dem Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes beruht. Die Ergebnisse zum Symptom Verstopfung werden unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Relevanz des beobachteten Effektes nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CEPHEUS anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ C30 und des Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UE

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen in der vorgelegten Studie jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Abbruch wegen UEs

Hinsichtlich des Endpunktes Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente wegen UE zeigen sich in der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des spezifischen UEs periphere Neuropathie.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegen aus der Studie CEPHEUS Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, herangezogen.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Bei der Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 zeigt sich lediglich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Symptom Verstopfung, welcher unter Berücksichtigung von Ausmaß und

klinischer Relevanz des beobachteten Effektes nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Für den Gesundheitszustand lässt sich basierend auf den Ergebnissen zur EQ-5D VAS ein Vorteil für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung feststellen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, und bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich ein Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität für den Gesundheitszustand. Für die weiteren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen lässt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason feststellen.

Im Ergebnis wird vom G-BA für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie CEPHEUS. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Wesentliche Unsicherheiten ergeben sich aufgrund der fehlenden Verblindung, welche bei den patientenberichteten Endpunkten aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotential führt.

Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ableiten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„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 nicht geeignet sind.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA unterschiedliche Kombinationstherapien als alternative Vergleichstherapien bestimmt, u.a. Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der offenen, randomisierten Studie CEPHEUS vorgelegt, in der Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleichsarm eingesetzt wurde.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen.

Bei der Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen.

Für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Nebenwirkungen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Gesamtschau wird vom G-BA für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ein geringer Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason festgestellt.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund von Unsicherheiten aufgrund des Verzerrungspotentials des Endpunktes Gesundheitszustand als ein „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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 Beschluss zur Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Beschluss vom 7. August 2025) und Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Beschluss vom 16. Mai 2024) zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen stellen aufgrund des Vorgehens bei der Berechnung der Änderungsraten der Fallzahlen eine Unterschätzung dar. Es handelt sich somit um keine bessere Schätzung als die in den zuvor genannten Beschlüssen zugrunde gelegten Patientenzahlen, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden können.

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: 2. Dezember 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 multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den 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. Dezember 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 3 x pro 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 3 – 8:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 9</u> 1 x pro 28-Tage-Zyklus	15,0	3 (Zyklus 1 – 2) 1 (Zyklus 3 – 8) 1 (ab Zyklus 9)	19,0
Bortezomib	an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Lenalidomid	<u>Zyklus 1 – 8</u> Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 9</u> Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	15,0	14 (Zyklus 1 – 8) 21 (ab Zyklus 9)	259,0
Dexamethason	<u>Zyklus 1 – 8</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12	15,0	6 (Zyklus 1 – 2) 7 (Zyklus 3 – 8) 3 (ab Zyklus 9)	75,0 ²

² An Tagen der Daratumumab-Gabe wird die Dexamethason-Dosis als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	eines 21-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 9</u> an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	<u>28-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1 und 15 <u>Ab Zyklus 7</u> Tag 1	13,0	4 (Zyklus 1 – 2) 2 (Zyklus 3 – 6) 1 (ab Zyklus 7)	23,0
Lenalidomid	Tag 1 – 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason p.o.	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	0 (Zyklus 1 – 2) 2 (Zyklus 3 – 6) 3 (ab Zyklus 7)	29,0 ³
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				

³ An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 40 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Daratumumab	<u>Zyklus 1</u> 6 x pro 42-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 2:</u> 2 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	6 (Zyklus 1) 2 (Ab Zyklus 2)	21,4
Bortezomib	<u>Zyklus 1</u> 8 x pro 42-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 2:</u> 4 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	8 (Zyklus 1) 4 (Ab Zyklus 2)	38,8
Melphalan p.o.	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison p.o.	Tag 2 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	3	26,1
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	<u>Zyklus 1 – 4</u> 8 x pro 42-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 5:</u> 4 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	8 (Zyklus 1 – 4) 4 (Ab Zyklus 5)	50,8
Melphalan	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Prednison	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Induktion				
Bortezomib	an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Lenalidomid	Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	8	14	112
Dexamethason	An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	8	8	64
Folgebehandlung				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	7,0	21	147,0
Dexamethason	an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	7,0	4	28,0
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Tag 1 – 42 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	42	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Melphalan	Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (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	Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
Cyclophosphamid i.v.	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Dexamethason p.o.	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	8	139,2

Verbrauch:

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

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

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, 18 Jahre und älter), www.gbe-bund.de

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

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					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	19,0	19 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	259,0	259 x 25 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	54,0	54 x 20 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	21,0	21 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	40 mg	29,0	29 x 40 mg
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	21,4	21,4 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	38,8	38,8 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
Melphalan p.o.	9 mg/m ² = 17,2 mg	17,2 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison p.o.	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 50 mg + 1 x 10 mg + 1 x 5 mg	26,1	52,2 x 50 mg + 26,1 x 10 mg + 26,1 x 5 mg
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m ² = 17,2 mg	17,2 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 50 mg + 1 x 10 mg + 1 x 5 mg	34,8	69,6 x 50 mg + 34,8 x 10 mg + 34,8 x 5 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Induktion					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	112	112 x 25 mg
Dexamethason p.o.	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64	64 x 20 mg
Folgebehandlung					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	147,0	147 x 25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason p.o.	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	28,0	28 x 40 mg
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Melphalan	0,25 mg/kg = 19,4 mg	19,4 mg	10 x 2 mg	34,8	348 x 2 mg
Prednison	2 mg/kg = 155,4 mg	155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	34,8	104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (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	69,6	69,6 x 2,5 mg
Cyclophosphamid i.v.	900 mg/m ² = 1 719 mg	1 719 mg	2 x 1 000 mg ⁵	17,4	34,8 x 1 000 mg
Dexamethason p.o.	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	139,2	139,2 x 40 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.

⁵ Die Applikation hat gemäß Anlage VI der Arzneimittel – Richtlinie intravenös zu erfolgen.

Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,87 €	1,77 €	0,00 €	5 808,10 €
Lenalidomid 25 mg ⁶	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Dexamethason 20 mg ⁶	50 TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €
Dexamethason 20 mg ⁶	10 TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €
Dexamethason 40 mg ⁶	50 TAB	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	145,55 €	1,77 €	7,43 €	136,35 €
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,87 €	1,77 €	0,00 €	5 808,10 €
Dexamethason 40 mg ⁶	50 TAB	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €
Dexamethason 20 mg ⁶	50 TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €
Dexamethason 20 mg ⁶	20 TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €
Lenalidomid 25 mg ⁶	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	54,22 €	1,77 €	2,38 €	50,07 €
Prednison 50 mg ⁶	50 TAB	68,06 €	1,77 €	4,49 €	61,80 €
Prednison 10 mg ⁶	100 TAB	21,23 €	1,77 €	0,78 €	18,68 €
Prednison 5 mg ⁶	100 TAB	16,74 €	1,77 €	0,43 €	14,54 €
Thalidomid 100 mg	30 UTA	706,69 €	1,77 €	88,00 €	616,92 €

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; UTA = Überzogene Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 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.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

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 5a SGB 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	Packungs- größe	Kosten (Apotheke abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlu ngstage/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Dexamethason 20 mg, p.o. ⁶	20 TAB x 20 mg	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €	12	52,32 €
Dexamethason 40 mg, p.o. ⁶	50 TAB x 40 mg	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €	7,0	26,08 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg, p.o. ^{6,7}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	19,0	2,99 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		5,72 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	19,0	133,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)							
Dexamethason 40 mg, p.o. ⁶	50 TAB x 40 mg	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €	23	85,68 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg, p.o. ^{7,7}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23	3,62 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,92 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	23	161,46 €
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)							
Dexamethason 20 mg ⁶	50 TAB x 20 mg	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	21,4	50,12 €
Paracetamol 500 –	20 TAB (500 mg)	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	21,4	3,37 €

⁷ 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 (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
1 000 mg ^{7,7}	10 TAB (1 000 mg)	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,44 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO X 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	21,4	150,23 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

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 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.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab Lenalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,06 €	5,06 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,43 €	5,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Bezeichnung Therapie	der	Bezeichnung Leistung	der	Anzahl	Kosten Einheit	pro	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daratumumab		HBs-Antigen		1	5,06 €		5,06 €
Lenalidomid		(GOP 32781)					
Thalidomid		anti-HBc-Antikörper		1	5,43 €		5,43 €
		(GOP 32614)					

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 nicht geeignet sind

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

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 23. April 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 15. August 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. August 2025 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 13. November 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Dezember 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2026 statt.

Mit Schreiben vom 13. Januar 2026 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Januar 2026 übermittelt.

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 10. Februar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	7. Januar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	21. Januar 2026 4. Februar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



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, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)

Vom 19. Februar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 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. Dezember 2025 (BAnz AT 09.03.2026 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 21. August 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Daratumumab

Beschluss vom: 19. Februar 2026

In Kraft getreten am: 19. Februar 2026

BAnz AT 20.03.2026 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2025):

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Februar 2026):

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 nicht geeignet sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil im Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
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		

Studie CEPHEUS:

- Offene, randomisierte Phase III-Studie
- Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) **versus** Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd)
- Datenschnitt: finaler Datenschnitt vom 8. Oktober 2025

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-108) und dem Addendum (A26-02), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) ^b		D-VRd ^a vs. VRd ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^d
Gesamtüberleben					
	144	n. e. 48 (33,3)	145	n.e. [78,1; n. e.] 53 (36,6)	0,84 [0,57; 1,24] 0,378

Morbidität

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) ^b		D-VRd ^a vs. VRd ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^d
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
	144	n.e. 48 (33,3)	145	49,6 [41,9; 61,9] 73 (50,3)	0,52 [0,36; 0,75] 0,0004
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵ Zellen^e (ergänzend dargestellt)					
	144	- 47 (32.6%)	145	- 26 (17.9%)	Odds Ratio ^f : 2,22 [1,28; 3,84] 0,0042
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung^{g,h}					
Fatigue	138	1,4 [1,0; 1,7] 100 (72,5 ⁱ)	137	1,5 [1,5; 2,2] 103 (75,2 ⁱ)	1,08 [0,81; 1,44] 0,599
Übelkeit und Erbrechen	138	6,0 [4,2; 16,9] 85 (61,6 ⁱ)	137	11,4 [4,5; 45,5] 70 (51,1 ⁱ)	1,23 [0,89; 1,70] 0,207
Schmerzen	138	3,7 [2,3; 8,3] 79 (57,2 ⁱ)	137	3,5 [2,8; 4,0] 88 (64,2 ⁱ)	0,91 [0,67; 1,24] 0,560
Dyspnoe	138	3,1 [2,2; 3,7] 101 (73,2 ⁱ)	137	5,3 [2,9; 11,1] 88 (64,2 ⁱ)	1,23 [0,92; 1,65] 0,160

Schlaflosigkeit	138	2,8 [1,8; 3,9] 102 (73,9 ⁱ)	137	2,8 [2,2; 4,2] 93 (67,9 ⁱ)	1,04 [0,78; 1,39] 0,783
Appetitverlust	138	4,4 [3,5; 5,1] 100 (72,5 ⁱ)	137	3,6 [2,6; 4,6] 97 (70,1 ⁱ)	0,93 [0,70; 1,24] 0,634
Verstopfung	138	3,1 [1,6; 5,6] 94 (68,1 ⁱ)	137	1,6 [1,4; 2,4] 106 (77,4 ⁱ)	0,69 [0,51; 0,92] 0,011 AD: + 1,5 Monate
Diarrhö	138	4,7 [3,5; 6,0] 117 (84,8 ⁱ)	137	3,7 [2,8; 4,4] 108 (78,8 ⁱ)	0,91 [0,70; 1,20] 0,502
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung^{g,h}					
Krankheits-symptome	136	11,6 [4,6; 26,9] 73 (53,7 ⁱ)	135	13,9 [7,5; 28,2] 78 (57,8 ⁱ)	1,07 [0,77; 1,48] 0,699
Nebenwirkungen	136	2,4 [2,1; 3,5] 99 (72,8 ⁱ)	135	2,9 [2,1; 4,2] 94 (69,6 ⁱ)	1,17 [0,88; 1,57] 0,279
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung^{h,j,k}					
	121	n. e. 15 (12,4 ⁱ)	125	n. e. 27 (21,6 ⁱ)	0,43 [0,23; 0,81] 0,009

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) ^b		D-VRd ^a vs. VRd ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^d
EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur ersten Verschlechterung^{h,l}					
Globaler Gesundheits- status	138	2,1 [1,6; 3,2] 86 (62,3 ⁱ)	137	2,8 [2,2; 4,4] 82 (59,9 ⁱ)	1,19 [0,87; 1,63] 0,274
Körperliche Funktion	138	3,0 [1,7; 4,3] 90 (65,2 ⁱ)	137	3,5 [2,8; 4,5] 92 (67,2 ⁱ)	1,11 [0,83; 1,50] 0,484
Rollenfunktion	138	2,1 [1,5; 3,1] 89 (64,5 ⁱ)	137	2,8 [2,1; 3,6] 92 (67,2 ⁱ)	1,04 [0,77; 1,40] 0,819
Emotionale Funktion	138	9,3 [3,3; 23,3] 75 (54,3 ⁱ)	137	5,3 [3,5; 12,5] 83 (60,6 ⁱ)	0,88 [0,63; 1,21] 0,420
Kognitive Funktion	138	2,6 [1,8; 3,5] 105 (76,1 ⁱ)	137	3,5 [2,3; 4,9] 104 (75,9 ⁱ)	1,18 [0,89; 1,57] 0,244

Soziale Funktion	138	2,8 [1,5; 3,3] 92 (66,7 ⁱ)	137	2,5 [1,8; 3,2] 95 (69,3 ⁱ)	0,97 [0,72; 1,31] 0,858
EORTC QLQ-MY20 - Zeit bis zur ersten Verschlechterung^{h,i}					
Zukunfts- perspektive	136	8,4 [2,8; 48,5] 69 (50,7 ⁱ)	135	13,7 [4,2; 36,1] 73 (54,1 ⁱ)	1,03 [0,74; 1,44] 0,867
Körperbild	136	8,7 [3,5; 16,6] 80 (58,8 ⁱ)	135	11,6 [4,2; 50,5] 66 (48,9 ⁱ)	1,31 [0,94; 1,83] 0,105

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) ^b		D-VRd ^a vs. VRd ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^d
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	144	0,1 [0,1; 0,3] 144 (100)	142	0,2 [0,1; 0,3] 142 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	144	12,3 [5,5; 22,1] 109 (75,7)	142	8,3 [4,0; 16,6] 99 (69,7)	0,94 [0,72; 1,25] 0,686
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	144	0,9 [0,7; 1,6] 135 (93,8)	142	1,5 [1,0; 2,1] 126 (88,7)	1,05 [0,82; 1,36] 0,686
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Wirkstoffkomponente)					
	144	58,4 [44,3; n. e.] 67 (46,5)	142	44,2 [26,5; 67,5] 75 (52,8)	0,72 [0,52; 1,003] 0,052
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs)	144	n. e. 18 (12,5)	142	n. e. 16 (11,3)	1,12 [0,57; 2,21] 0,735

- a. gefolgt von einer Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
- b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason ab Zyklus 9
- c. Effekt, KI und p-Wert gemäß Angaben des pU: Cox-Proportional-Hazards-Modell; jeweils stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter/ASZT-Eignung (≥ 70 Jahre vs. < 70 Jahre ASZT ungeeignet vs. < 70 Jahre Ablehnung einer ASZT). Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird der p-Wert vom entsprechenden stratifizierten Log-Rank-Test dargestellt.
- d. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- e. Angaben aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.
- f. Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (< 70 Jahre ungeeignet, < 70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre). Ein $OR > 1$ zeigen einen Vorteil für D-VRd an.
- g. Eine Zunahme der Scores EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- h. Gemäß Modul 4 A sind nur Patientinnen und Patienten mit einem Baselinewert und mindestens einem weiteren Wert im Studienverlauf in den Auswertungen enthalten.
- i. Berechnung des IQWiG
- j. Die Operationalisierung bildet eine Kombination aus bestätigter und dauerhafter Verschlechterung ab.
- k. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- l. Eine Abnahme der Scores EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ASZT = autologe Stammzelltransplantation; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); D-VRd = Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT = High Level Term; HR = Hazard Ratio; ISS = International Staging System; KI = Konfidenzintervall; MRD = Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung); N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PFS = Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); pU = pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20 = Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VRd = Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus.

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

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

circa 3 450 bis 3 680 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Dezember 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 multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den 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.

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	110 353,90 €
Bortezomib	5 610,88 €
Lenalidomid	440,59 €
Dexamethason	225,99 €
Gesamt:	116 631,36 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	225,26 € – 227,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Daratumumab	133 586,30 €
Lenalidomid	464,40 €
Dexamethason	108,03 €
Gesamt:	134 158,73 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	261,25 € – 264,55 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	
Daratumumab	124 293,34 €
Bortezomib	6 803,19 €
Melphalan	313,64 €
Prednison	73,19 €
Gesamt:	131 483,36 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	214,21 € – 217,28 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Bortezomib	8 907,27 €
Melphalan	313,64 €
Prednison	97,59 €
Gesamt:	9 318,50 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
<i>Induktion</i>	
Bortezomib	5 610,88 €
Lenalidomid	190,52 €
Dexamethason	169,43 €
<i>Folgebehandlung</i>	
Lenalidomid	250,06 €
Dexamethason	104,31 €
Gesamt:	6 325,20 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	10,49 €
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Thalidomid	15 011,72 €
Melphalan	348,49 €
Prednison	134,10 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Gesamt:	15 494,31 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	10,49 €
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)	
Bortezomib	12 203,66 €
Cyclophosphamid	790,83 €
Dexamethason	518,55 €
Gesamt:	13 513,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 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					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	8	32,0	3 200 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4 – 8	38,8	3 880 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4 – 8	50,8	5 080 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	4	32,0	3 200 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

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

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

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

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Februar 2026 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT tt.mm.jjjj Bx

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. August 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Daratumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Januar 2026 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. Januar 2026 um 14:15 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
Johnson & Johnson/Jansen Cilag GmbH	08.12.2025
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	04.12.2025
Lilly Deutschland GmbH	04.12.2025
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	04.12.2025
Amgen GmbH	08.12.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	08.12.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	08.12.2025
Pfizer Pharma GmbH	08.12.2025
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom; GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group	09.12.2025

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/Jansen Cilag GmbH						
Herr Dr. Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Huschens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Baumgartner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Brand-Weiner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Frau Dr. Bülbül	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Phung	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Herr Auerbach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Menzler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Herr Krammer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Kiewitz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						

Frau Ködel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Floßmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau MacDonald	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH						
Frau Blaurock	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Kaulfuss	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom; GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Prof. Dr. Weisel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Scheid	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Herr Prof. Dr. Einsele	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Knop	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Goldschmidt	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	08.12.2025
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)
Johnson & Johnson nimmt Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) A25-108 vom 13.11.2025 (veröffentlicht auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschuss am 17.11.2025) 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 nicht geeignet sind (Vorgangsnummer 2025-08-15-D-1241). Mit der schriftlichen Stellungnahme wird der nach Dossiereinreichung verfügbar gewordene finale Datenschnitt (08.10.2025) der Studie CEPHEUS eingereicht (1). Die Angaben in der schriftlichen Stellungnahme beziehen sich auf den finalen Datenschnitt (08.10.2025). Weitere Erläuterungen zum finalen Datenschnitt sind in Abschnitt 5.1. <i>Zusätzliche Angaben zum finalen Datenschnitt (08.10.2025)</i> angegeben. Im Folgenden nimmt Johnson & Johnson zu folgenden Themen Stellung: I. 1. Die anhaltende MRD-Negativität ist patientenrelevant und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen II. 2. Die positiven Effekte von D-VRd drücken sich in den patientenberichteten Endpunkten aus	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
III. 3. Der Endpunkt UE, die zum Abbruch aller Komponenten führen, ist interpretierbar IV. 4. Die Folgetherapien entsprechen weitgehend dem aktuellen Versorgungsstandard und führen zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial V. Des Weiteren nimmt Johnson & Johnson zu folgenden Themen Stellung: VI. 5.1 Zusätzliche Angaben zum finalen Datenschnitt (08.10.2025) VII. 5.2 Nachreichung der Angaben zum Therapie- und Studienabbruch	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
Zusammenfassung der wesentlichen Punkte 1. Die anhaltende MRD-Negativität ist patientenrelevant und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen Die leitlinienkonforme Therapieintention in der Erstlinie des Multiplen Myeloms ist das Erreichen eines möglichst tiefen und langanhaltenden Ansprechens, wodurch Patienten in einen Zustand frei von Anzeichen und Symptomen der Erkrankung gelangen, was als Zustand einer funktionellen Heilung bezeichnet werden kann. Das Fortschreiten der Tumor-entwicklung nach einer kompletten Remission wird als Rezidiv von der Krankheitsprogression abgegrenzt, die als Fortschreiten der Erkrankung nach einem geringeren als kompletten Ansprechen definiert wird. Das Ende der Langzeitremission und damit des Zustands der funktionellen Heilung nach der Erstlinientherapie ist unmittelbar patientenrelevant.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Studie CEPHEUS wird der Zustand einer Langzeitremission über den Endpunkt <i>Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)</i> gemessen. Die Operationalisierung des Endpunkts umfasst das gleichzeitige Vorliegen eines kompletten Ansprechens oder besser. In der Studie CEPHEUS weist der Endpunkt <i>Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)</i> bereits zum 2. Datenschnitt (07.05.2024) statistisch signifikante Vorteile auf. Mit dem finalen Datenschnitt (08.10.2025) und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 62,4 Monaten werden die Ergebnisse bestätigt. Unter der Kombination mit Daratumumab erreichen fast doppelt so viele Patienten im Vergleich zum Kontrollarm eine Langzeitremission (32,6 % vs. 17,9 %). 2. Die positiven Effekte von D-VRd drücken sich in den patientenberichteten Endpunkten aus Mit der schriftlichen Stellungnahme werden die Ergebnisse zur bestätigten, dauerhaften und bestätigten dauerhaften Verschlechterung für das Instrument <i>EQ-5D VAS</i> nachgereicht, aus denen sich ein Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität durch Daratumumab ergibt. Es zeigen sich in der dauerhaften und in der bestätigten dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte sowohl für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) als auch den finalen Datenschnitt (08.10.2025) statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Kombination mit Daratumumab. Das Risiko, eine dauerhafte Verschlechterung in der <i>EQ-5D VAS</i> zu erleiden, wird durch Daratumumab im 2. Datenschnitt (07.05.2024) um 66 % und im finalen Datenschnitt (08.10.2025) um 55 % reduziert. Das Risiko, eine bestätigte dauerhafte Verschlechterung in der <i>EQ-5D VAS</i> zu erleiden, ist	Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate war primärer Endpunkt der Studie CEPHEUS und wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um einen relevanten Prognosefaktor handeln kann, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt. Für den Gesundheitszustand lässt sich basierend auf den Ergebnissen zur EQ-5D VAS ein Vorteil für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung feststellen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
im 2. Datenschnitt (07.05.2024) im Interventionsarm um 69 % und im finalen Datenschnitt (08.10.2025) um 57 % reduziert. 3. Der Endpunkt UE, die zum Abbruch aller Komponenten führen, ist interpretierbar Die Wahl eines Therapieregimes erfolgt insbesondere in der Erstlinientherapie mit dem Ziel einer möglichst tiefen Remission bzw. einer Langzeitremission. Der Therapieabbruch aller Komponenten ist für den Patienten besonders relevant, weil damit der Verlust der gesamten wirksamen Therapie verbunden ist. Das Absetzen aller Therapiekomponenten markiert das Scheitern der Therapieintention. Die Auswertung des Endpunkts <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>, ist somit sinnvoll für die Zusatznutzenbewertung interpretierbar. Sowohl der Endpunkt Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente als auch der Endpunkt Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist patientenrelevant. Die Relevanz des Endpunkts Abbruch von mindestens 1 Komponente für den Patienten ergibt sich daraus, dass jedes UE, das zum Abbruch einer Komponente führt, auf ein UE hinweist, das zu einer Handlung zwingt. Nach dem Abbruch von mindestens einer Komponente kann insbesondere bei Mehrfachkombinationen immer noch eine wirksame Therapiekombination verbleiben, sodass die angestrebte Therapieintention weiterhin verfolgt werden kann. Der Abbruch aller Komponenten stellt sowohl eine Dokumentation von relevanten Nebenwirkungen als auch zusätzlich die Dokumentation des Verlusts der wirksamen Therapie dar.	Hinsichtlich des Endpunktes Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente wegen UE zeigen sich in der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der finale Datenschnitt (08.10.2025) bestätigt in den Gesamtraten das Ergebnis des Endpunkts <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> des 2. Datenschnitts (07.05.2024) und zeigt zusätzliche signifikante Vorteile bei den SOC in den UE, die zum Therapieabbruch führen, sowohl für Therapieabbruch mindestens einer Therapiekomponente als auch aller Therapiekomponenten. 4. Die Folgetherapien entsprechen weitgehend dem aktuellen Versorgungsstandard und führen zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial Mit der schriftlichen Stellungnahme werden die im finalen Datenschnitt (08.10.2025) dokumentierten Folgetherapien vorgelegt, wonach im Kontrollarm 61 Patienten mindestens eine Folgetherapie erhalten haben. Fast 70 % dieser Patienten haben als erste Folgetherapie eine leitlinien- bzw. zVT-konforme Therapie bzw. eine Anti-CD38-Antikörper-basierte Kombination erhalten. Die in der Studie CEPHEUS verabreichten Folgetherapien spiegeln den aktuellen Therapiestandard hinreichend wider und führen nicht zu einer zusätzlichen endpunktspezifischen Verzerrung des Gesamtüberlebens oder der Ergebnisse im Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i>.	Hinsichtlich der Folgetherapien wurden im Interventions- und Vergleichsarm der Studie CEPHEUS teilweise Therapieoptionen eingesetzt, die nicht den aktuellen Leitlinienempfehlungen entsprechen.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.42:	1. Die anhaltende MRD-Negativität ist patientenrelevant und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.“</i> <u>Anmerkung:</u> Für die erste Behandlung nach Diagnosestellung besteht für Patienten mit Multiplem Myelom die Möglichkeit, eine Langzeitremission zu erreichen. Gemäß der S3-Leitlinie ist insbesondere in der Erstlinie das Ziel der Behandlung, ein möglichst tiefes Ansprechen und eine Langzeitremission zu erreichen. Die S3-Leitlinie klassifiziert dabei das Fortschreiten der Tumorentwicklung nach vorheriger kompletter Remission als Rezidiv und grenzt dieses von der Krankheitsprogression ab, die als Fortschreiten der Erkrankung nach einem geringeren als kompletten Ansprechen (complete response, CR) definiert ist. (2) Das langanhaltende und tiefe Ansprechen führt zu einem Zustand, in dem Patienten frei von Anzeichen und Symptomen der Erkrankung sind, was als Zustand einer funktionellen Heilung	Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate war primärer Endpunkt der Studie CEPHEUS und wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen.

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bezeichnet werden kann. Dieser Zustand wird über den Endpunkt <i>Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)</i> gemessen. Die Operationalisierung des Endpunkts umfasst das gleichzeitige Vorliegen einer CR oder besser. Das Ende des Zustands der Langzeitremission ist unmittelbar patientenrelevant. Folgen des Rezidivs sind das Fortschreiten der Erkrankung mit einhergehendem Wiederauftreten von klinischen Symptomen und damit eine weitere Eskalation der Therapie. Das Erreichen einer funktionellen Heilung ist für die Patienten im Anwendungsgebiet möglich und stellt unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis dar. In der Studie CEPHEUS weist der Endpunkt <i>Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)</i> bereits zum 2. Datenschnitt (07.05.2024) statistisch signifikante Vorteile auf. Mit dem finalen Datenschnitt (08.10.2025) und einer verlängerten medianen Nachbeobachtungszeit von 62,4 Monaten werden die Ergebnisse bestätigt. Unter der Kombination mit Daratumumab erreichen fast doppelt so viele Patienten im Vergleich zum Kontrollarm eine Langzeitremission (32,6 % vs. 17,9 %).	Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um einen relevanten Prognosefaktor handeln kann, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate zum Zeitpunkt 3 Jahre nach Randomisierung und zu einem Schwellenwert von 10^{-5} Zellen zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Tabelle 1: Ergebnisse für *Anhaltende MRD-Negativität 10⁻⁵ (3 Jahre)* und *Anhaltende MRD-Negativität 10⁻⁶ (3 Jahre)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR p-Wert ^b [95%-KI]
2. Datenschnitt (07.05.2024)^c			
Anhaltende MRD-Negativität 10 ⁻⁵ (3 Jahre)	37/144 (25,7%)	21/145 (14,5%)	2,04 [1,13; 3,68] p=0,0181
Anhaltende MRD-Negativität 10 ⁻⁶ (3 Jahre)	22/144 (15,3%)	10/145 (6,9%)	2,41 [1,10; 5,27] p=0,0248
Finaler Datenschnitt (08.10.2025)^d			
Anhaltende MRD-Negativität 10 ⁻⁵ (3 Jahre)	47/144 (32,6%)	26/145 (17,9%)	2,22 [1,28; 3,84] p=0,0042
Anhaltende MRD-Negativität 10 ⁻⁶ (3 Jahre)	33/144 (22,9%)	19/145 (13,1%)	1,95 [1,05; 3,62] p=0,0314

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population.

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR>1 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.

c: Mediane Nachbeobachtungszeit in Monaten: D-VRd 58,2 vs. VRd 58,1.

d: Mediane Nachbeobachtungszeit in Monaten: D-VRd 62,5 vs. 62,4.

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Quelle: (1) <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Endpunkt <i>Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)</i> ist als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der Erstlinienbehandlung des Multiplen Myeloms heranzuziehen.	
S. I.44, S. I.51, S. I.45, S. I.46	2. Die positiven Effekte von D-VRd drücken sich in den patientenberichteten Endpunkten aus 2.1 Die signifikanten Vorteile im EQ-5D VAS belegen den Zusatznutzen von D-VRd <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> „Da der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) auch über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Studienende (oder Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung, je nachdem, was zuerst eintrat) erhoben wurde, wären hierfür potenziell Auswertungen zur bestätigten bzw. dauerhaften Verschlechterung relevant.“ <u>Anmerkung:</u>	

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es werden die Ergebnisse zur bestätigten und dauerhaften Verschlechterung für das Instrument <i>EQ-5D VAS</i>, wie im IQWiG Bericht beschrieben, nachgereicht. Zusätzlich wird die bestätigte dauerhafte Verschlechterung dargestellt, da der Anteil der Patienten, die nur eine einzelne Veränderung zur letzten Beobachtung aufweisen, >10 % ausmacht. Die Beobachtung für das patientenberichtete Instrument <i>EQ-5D VAS</i> erfolgte über die Krankheitsprogression hinaus bis zum Tod, Lost-to-follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende, wodurch eine vergleichbar lange Nachbeobachtungszeit zwischen den Armen von 61,9 Monaten im Interventionsarm und 59,2 Monaten im Kontrollarm ermöglicht wurde. Die Endpunkte sind wie folgt definiert: • <i>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</i>: Die Veränderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie gemessen mittels <i>EQ-5D VAS</i> ist operationalisiert als Änderung für zwei oder mehrere aufeinanderfolgende Erhebungen im Vergleich zu Baseline. • <i>Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</i>: Die Veränderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie gemessen mittels <i>EQ-5D VAS</i> ist operationalisiert als Änderung bei einer Erhebung und bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung im Vergleich zu Baseline. • <i>Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung</i>: Die Veränderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie gemessen mittels <i>EQ-5D VAS</i> ist operationalisiert als Änderung in mindestens zwei Erhebungen und, im Falle weiterer	

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	Erhebungen, bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung im Vergleich zu Baseline. Es werden die Ergebnisse des Endpunkts <i>EQ-5D VAS – Bestätigte, dauerhafte und bestätigte dauerhafte Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</i> für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) sowie den finalen Datenschnitt (08.10.2025) präsentiert. Tabelle 2: Ergebnisse für <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">D-VRd</th><th colspan="2">VRd</th><th>D-VRd vs. VRd</th></tr><tr><th>Patienten mit Ereignis n/N (%)^a</th><th>Median [95%-KI] (Monate)^b</th><th>Patienten mit Ereignis n/N (%)^a</th><th>Median [95%-KI] (Monate)^b</th><th>HR [95%-KI] p-Wert^c</th></tr><tr><td colspan="6">2. Datenschnitt (07.05.2024)^d</td></tr><tr><td>EQ-5D VAS – Bestätigte Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte</td><td>42/144 (29,2%)</td><td>NA [NA; NA]</td><td>48/145 (33,1%)</td><td>NA [NA; NA]</td><td>0,77 [0,51; 1,17] p=0,2170</td></tr><tr><td>EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte</td><td>15/144 (10,4%)</td><td>NA [NA; NA]</td><td>36/145 (24,8%)</td><td>61.207 [59,34; NA]</td><td>0,34 [0,18; 0,62] p=0,0004</td></tr></table>		D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	2. Datenschnitt (07.05.2024)^d						EQ-5D VAS – Bestätigte Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte	42/144 (29,2%)	NA [NA; NA]	48/145 (33,1%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2170	EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	36/145 (24,8%)	61.207 [59,34; NA]	0,34 [0,18; 0,62] p=0,0004	
	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd																										
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c																										
2. Datenschnitt (07.05.2024)^d																															
EQ-5D VAS – Bestätigte Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte	42/144 (29,2%)	NA [NA; NA]	48/145 (33,1%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2170																										
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	36/145 (24,8%)	61.207 [59,34; NA]	0,34 [0,18; 0,62] p=0,0004																										

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>						
	EQ-5D VAS – Bestätigte dauerhafte Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte	9/144 (6,3%)	NA [NA; NA]	24/145 (16,6%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,14; 0,66] p=0,0026	
	Finaler Datenschnitt (08.10.2025)^e						
	EQ-5D VAS – Bestätigte Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte	43/144 (29,9%)	NA [NA; NA]	52/145 (35,9%)	NA [56,58; NA]	0,71 [0,47; 1,07] p=0,0996	
	EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte	20/144 (13,9%)	NA [NA; NA]	35/145 (24,1%)	NA [73,13; NA]	0,45 [0,26; 0,79] p=0,0049	
	EQ-5D VAS – Bestätigte dauerhafte Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	27/145 (18,6%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,23; 0,81] p=0,0086	
	a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. d: Mediane Nachbeobachtungszeit in Monaten: D-VRd 54,2 vs. VRd 52,2 e: Mediane Nachbeobachtungszeit in Monaten: D-VRd 61,9 vs. VRd 59,2						

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: (1) Es werden die Kaplan-Meier Kurve für die Endpunkte <i>EQ-5D VAS – Bestätigte, Dauerhafte & bestätigte dauerhafte Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte</i> für den finalen Datenschnitt (08.10.2025) präsentiert, die restlichen Kaplan-Meier Kurven zu den oben dargestellten Responderanalysen des Instruments <i>EQ-5D VAS</i> werden im Anhang präsentiert.	

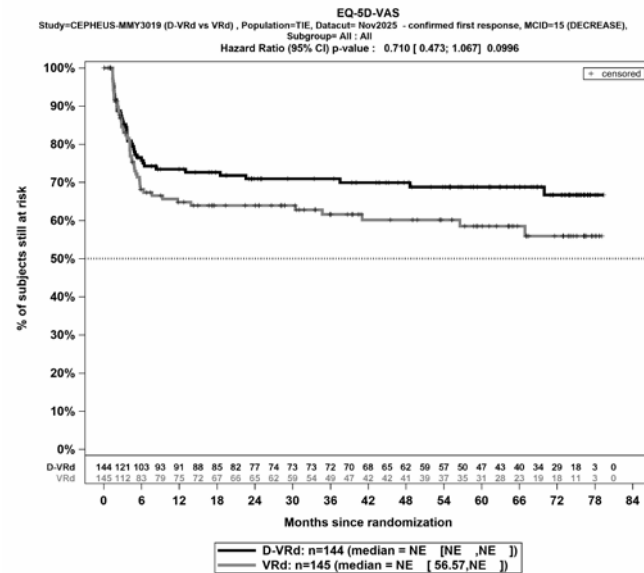


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Bestätigte Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, Finaler Datenschnitt (08.10.2025), Studie CEPHEUS

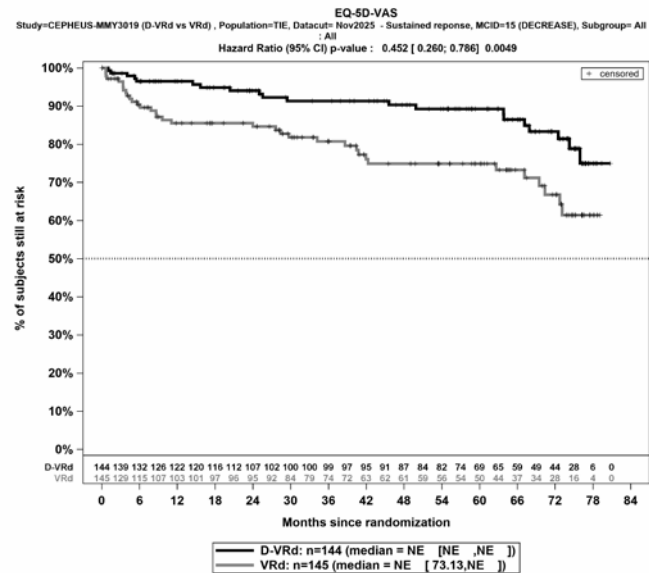


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, Finaler Datenschnitt (08.10.2025), Studie CEPHEUS

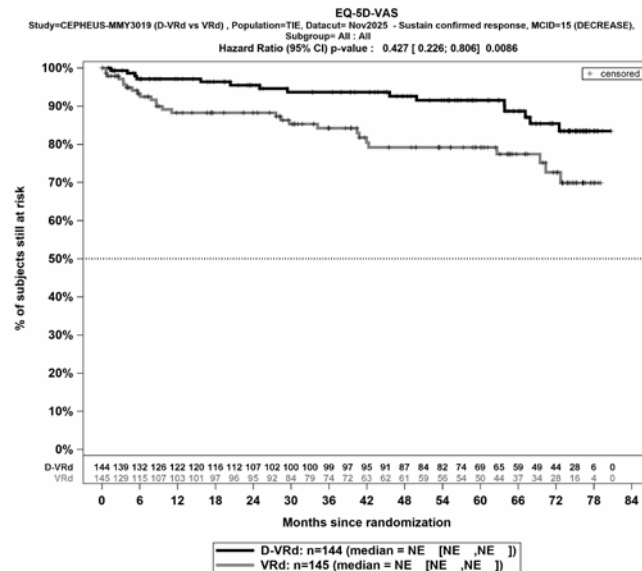


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Bestätigte dauerhafte Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, Finaler Datenschnitt (08.10.2025), Studie CEPHEUS

Es zeigen sich in der dauerhaften und in der bestätigten dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für das patientenberichtete Instrument *EQ-5D VAS* sowohl für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) als auch den finalen Datenschnitt (08.10.2025) statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Behandlungsarms. Die mediane Nachbeobachtungszeit ist mit dem finalen Datenschnitt (08.10.2025) um 7,7 Monate im Interventionsarm und im Kontrollarm um 7,0 Monate verlängert.

Das Risiko, eine patientenrelevante dauerhafte Verschlechterung in der *EQ-5D VAS* zu erleiden, ist in dem mit dem Dossier vorgelegten 2. Datenschnitt (07.05.2024) im Interventionsarm um 66 % im Vergleich zum Kontrollarm reduziert. Im finalen Datenschnitt (08.10.2025) ist das Risiko um 55 % reduziert. Das Risiko, eine bestätigte dauerhafte Verschlechterung in der *EQ-5D VAS* zu

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erleiden, ist im 2. Datenschnitt (07.05.2024) im Interventionsarm um 69 % und im finalen Datenschnitt (08.10.2025) um 57 % reduziert. Wie in den Abbildungen zu sehen, trennen sich die Kaplan-Meier-Kurven der Studienarme bereits früh, sodass bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie die Effekte der Therapiekombination mit Daratumumab sichtbar werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Endpunkte <i>EQ-5D VAS – Dauerhafte & bestätigte dauerhafte Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte</i> sind als patientenrelevante Endpunkte aufgrund der vergleichbaren medianen Nachbeobachtungsdauer zwischen den Armen sinnvoll interpretierbar und daher für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der Erstlinienbehandlung des Multiplen Myeloms heranzuziehen. 2.2 Das Ergebnis der Symptomskala Obstipation ist konsistent mit dem patientenberichteten Endpunkt EQ-5D VAS und stützt die Ergebnisse in der Morbidität <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> „Für den Endpunkt Obstipation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib +	Der Gesundheitszustand wurde in der Studie CEPHEUS mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes um ≥ 15 Punkte herangezogen. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor, welcher für die Ableitung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason herangezogen wird.

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Lenalidomid + Dexamethason. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i> <u>Anmerkung:</u> Die Symptomskala Obstipation ist als Teil des validierten patientenberichteten Instruments EORTC QLQ-C30 zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome für die Nutzenbewertung relevant. Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (3). Für die Symptomskala Obstipation zeigt sich bereits zum 2. Datenschnitt (07.05.2024) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarms in der erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Zum finalen Datenschnitt (08.10.2025) bestätigt sich das Ergebnis mit einer um 5 Monaten längeren medianen Nachbeobachtungsdauer im Interventionsarm im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt.	Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie CEPHEUS anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20. Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit einer Responseschwelle von ≥ 10 Punkten vor. Es zeigt sich lediglich für das für das Symptom Verstopfung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Hinsichtlich der weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie hinsichtlich des EORTC QLQ-MY20 liegen keine statistisch

Tabelle 3: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Symptomskala Obstipation	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd
Erstmalige Verschlechterung MCID ≥10 Punkte	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b	HR [95%-KI] p-Wert^c
2. Datenschnitt (07.05.2024) ^d	92/144 (63,9%)	3,06 [1,64; 5,55]	106/145 (73,1%)	1,64 [1,41; 2,37]	0,69 [0,51; 0,92] p=0,0108
Finaler Datenschnitt (08.10.2025) ^e	94/144 (65,3%)	3,06 [1,64; 5,55]	106/145 (73,1%)	1,64 [1,41; 2,37]	0,69 [0,51; 0,92] p=0,0110

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

d: Mediane Nachbeobachtungszeit in Monaten: D-VRd 53,2 vs. VRd 38,2

e: Mediane Nachbeobachtungszeit in Monaten: D-VRd 58,9 vs. VRd 39,7

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; EORTC QLQ-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: (1)

signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zusammengefasst lässt sich in der Endpunktkategorie Morbidität insgesamt eine Verbesserung feststellen, welche auf dem Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes beruht. Die Ergebnisse zum Symptom Verstopfung werden unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Relevanz des beobachteten Effektes nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

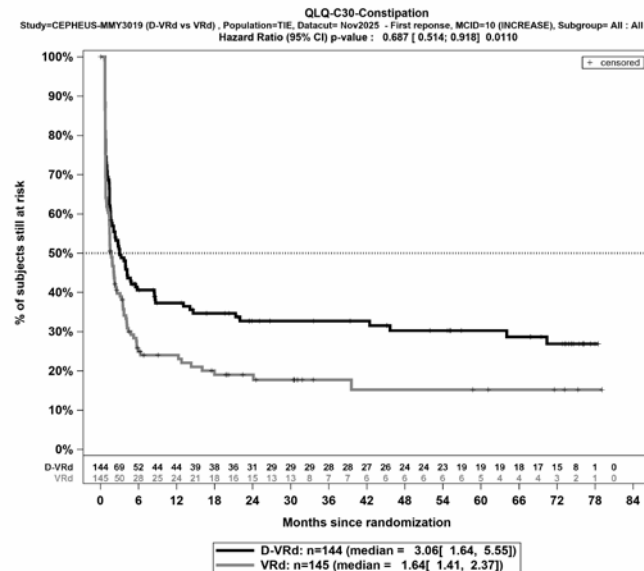


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, ASZT-ungeeignete Population, Finaler Datenschnitt (08.10.2025), Studie CEPHEUS

Im finalen Datenschnitt (08.10.2025) ist das Risiko, den patientenrelevanten Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* zu erreichen, im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 31 % reduziert.

Vorgeschlagene Änderung:

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* ist konsistent mit dem patientenberichteten Endpunkt *EQ-5D VAS* und ist unterstützend in der Morbidität heranzuziehen.

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2.3 Für die patientenberichteten Endpunkte besteht keine erhöhte Verzerrung aufgrund unberücksichtigter Patienten <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> „Für die patientenberichteten Endpunkte (Symptomatik erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-MY20, Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-MY20)[...] wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch als hoch eingestuft.“ „Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bestehen 2 weitere Gründe für das hohe Verzerrungspotenzial. Einmal der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, da nur Patientinnen und Patienten mit Baselinewert und mindestens einem nachfolgenden Wert in die Analyse eingehen und dieser Anteil weniger als 90 % der Intention to treat(ITT)-Population beträgt.“ <u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt an, dass aufgrund des in die Analyse eingehenden Anteils der Studienteilnehmenden mit Baselinewert und mindestens einem nachfolgenden Wert von	

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	weniger als 90 % der ITT-Population ein hohes Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte vorliegt. Für die patientenberichteten Endpunkte ist der Anteil der in die Analyse eingehenden Studienteilnehmenden in der Tabelle 4 dargestellt. Tabelle 4: Anteil der in die Analyse eingehenden Studienteilnehmenden mit Baselinewert und mindestens einem nachfolgenden Wert <table border="1" data-bbox="286 861 1527 1102"> <thead> <tr> <th>Erhebungsinstrument</th><th>D-VRd n/N (%) ^a</th><th>VRd n/N (%) ^a</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EQ-5D VAS</td><td>121/144 (84,0%)</td><td>125/145 (86,2%)</td></tr> <tr> <td>EORTC QLQ-C30</td><td>138/144 (95,8%)</td><td>137/145 (94,5%)</td></tr> <tr> <td>EORTC QLQ-MY20</td><td>136/144 (94,4%)</td><td>135/145 (93,1%)</td></tr> </tbody> </table> a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population. Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; EORTC QLQ-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: (1)	Erhebungsinstrument	D-VRd n/N (%) ^a	VRd n/N (%) ^a	EQ-5D VAS	121/144 (84,0%)	125/145 (86,2%)	EORTC QLQ-C30	138/144 (95,8%)	137/145 (94,5%)	EORTC QLQ-MY20	136/144 (94,4%)	135/145 (93,1%)	
Erhebungsinstrument	D-VRd n/N (%) ^a	VRd n/N (%) ^a												
EQ-5D VAS	121/144 (84,0%)	125/145 (86,2%)												
EORTC QLQ-C30	138/144 (95,8%)	137/145 (94,5%)												
EORTC QLQ-MY20	136/144 (94,4%)	135/145 (93,1%)												

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie der Tabelle 4 zu entnehmen ist, beträgt der Anteil der in die Analyse eingehenden Studienteilnehmenden mit Baselinewert und mindestens einem nachfolgenden Wert bei den EORTC-Erhebungsinstrumenten in beiden Studienarmen jeweils über 90 % und bei der EQ-5D VAS mit ca. 85 % nah an 90 %. Wie im Dossier beschrieben, ist aufgrund der fehlenden Verblindung bereits von einem Verzerrungspotential in den patientenberichteten Endpunkten auszugehen. Es entsteht durch den Anteil der Studienteilnehmenden mit Baselinewert und mindestens einem nachfolgenden Wert bei den EORTC-Erhebungsinstrumenten und bei der EQ-5D VAS kein Verzerrungspotential darüber hinaus. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es liegt kein zusätzliches Verzerrungspotenzial aufgrund eines zu geringen Anteils der in die Analyse eingehenden Studienteilnehmenden mit Baselinewert und mindestens einem nachfolgenden Wert vor.	Wesentliche Unsicherheiten ergeben sich aufgrund der fehlenden Verblindung, welche bei den patientenberichteten Endpunkten aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotential führt. Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ableiten.

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.44	3. Der Endpunkt UE, die zum Abbruch aller Komponenten führen, ist interpretierbar 3 <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (bis zu 4 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und bis zu 3 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist. Folglich werden für die Nutzenbewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente herangezogen.“</i> <u>Anmerkung:</u> Ein Therapieabbruch ist für den Patienten besonders dann relevant, wenn damit der Verlust der gesamten wirksamen Therapie verbunden ist. Wenn bei Therapieregimen aus mehreren Komponenten das gesamte Regime abgesetzt wird, geht damit der vollständige Verlust einer wirksamen Therapie einher. Die Wahl eines Therapieregimes verfolgt insbesondere in der Erstlinientherapie das Ziel einer möglichst tiefen Remission bzw. Langzeitremission. Das Absetzen aller Therapiekomponenten markiert das Scheitern der Therapieintention. Die Auswertung des Endpunkts <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i>, ist somit sinnvoll interpretierbar.	

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine 4-fach-Kombination mit einer 3-fach-Kombination verglichen, wobei beide Regime als Dauertherapie bis zum Progress intendiert sind. Das flexiblere Therapiemanagement unter der 4-fach-Kombination ermöglicht eine jeweils individuelle Adaption der Substanzen, wodurch eine bessere Verträglichkeit der Gesamttherapie und der Fortführung eben dieser wirksamen Therapie resultiert. Das bestätigen auch klinische Experten in unterschiedlichen Nutzenbewertungsverfahren (4, 5). Für den behandelnden Arzt stellt der Abbruch aller Therapiekomponenten die letzte Handlungsmöglichkeit dar, auf UE zu reagieren. Mit dem Verlust einer wirksamen Therapie verbunden ist daher auch eine Zeit, in welcher der Patient nicht adäquat behandelt wird und eine nachfolgende Eskalation der Therapie erforderlich wird. Sowohl der Endpunkt Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente als auch der Endpunkt Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist patientenrelevant. Die Relevanz des Endpunkts Abbruch von mindestens 1 Komponente für den Patienten ergibt sich daraus, dass jedes UE, das zum Abbruch einer Komponente führt, auf ein UE hinweist, das zu einer Handlung zwingt. Mit dem Abbruch von mindestens einer Komponente kann insbesondere bei Mehrfachkombinationen immer noch eine wirksame Therapiekombination verbleiben, sodass die angestrebte Therapieintention weiterhin verfolgt werden kann. Der Abbruch aller Komponenten stellt sowohl eine Dokumentation von relevanten Nebenwirkungen als auch zusätzlich die Dokumentation des Verlusts der wirksamen Therapie dar. Daher ist auch der Therapieabbruch aller Komponenten für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	

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)																	
	Die Dosisreduktionen und Dosisunterbrechungen sind zwischen den Studienarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 9 im Anhang). Weiterhin sind die Dosisreduktion und -unterbrechungen von Daratumumab niedriger als die der anderen Therapiekomponenten. Es ist somit von keiner Beeinflussung hierdurch auf die Ergebnisse auszugehen. Über das Ergebnis des Endpunkts <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> hinaus, welches bereits im 2. Datenschnitt (07.05.2024) im Dossier präsentiert wurde, zeigen sich nun für den finalen Datenschnitt (08.10.2025) zusätzliche signifikante Vorteile bei den SOC in den UE, die zum Therapieabbruch ≥ 1 Therapiekomponente und aller Therapiekomponenten führen, die in Tabelle 5 dargestellt werden. Tabelle 5: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt (08.10.2025) <table><tr><th rowspan="2">Endpunkte</th><th colspan="2">D-VRd</th><th colspan="2">VRd</th><th>D-VRd vs. VRd</th></tr><tr><th>Patienten mit Ereignis n/N (%)^a</th><th>Median [95%-KI] (Monate)^b</th><th>Patienten mit Ereignis n/N (%)^a</th><th>Median [95%-KI] (Monate)^b</th><th>HR [95%-KI] p-Wert^c</th></tr><tr><td>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapie-</td><td>7/144 (4,9%)</td><td>NA [NA; NA]</td><td>14/142 (9,9%)</td><td>NA [NA; NA]</td><td>0,36 [0,15; 0,91] p=0,0301</td></tr></table>	Endpunkte	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapie-	7/144 (4,9%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,15; 0,91] p=0,0301	
Endpunkte	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd														
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c														
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapie-	7/144 (4,9%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,15; 0,91] p=0,0301														

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>							
	komponente) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
	UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,04; 0,84] p=0,0290		
	a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: (1)							

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ist interpretierbar und im Rahmen der Nutzenbewertung neben dem Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> ebenfalls heranzuziehen, um Aufschluss über die Verträglichkeit des gesamten Therapieregimes zu erhalten. Die Endpunkte <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> und <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i> sind patientenrelevant und im Rahmen der Nutzenbewertung heranzuziehen.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.
S. I.39, S. I.38, S. I.39	4. Die Folgetherapien entsprechen weitgehend dem aktuellen Versorgungsstandard und führen zu keinem erhöhten Verzerrungspotential <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Insgesamt ist auf Basis der vorliegenden Angaben davon auszugehen, dass die in der Studie CEPHEUS verabreichten Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard abbilden.“</i>	

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>„Aus den vorliegenden Angaben geht jedoch nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten ohne vorherige Krankheitsprogression und Einleitung einer Folgetherapie verstorben sind bzw. ob ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten (noch) keine Folgetherapie erhalten hat.“</i> <i>„Die Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).“</i> <u>Anmerkung:</u> Im finalen Datenschnitt (08.10.2025) traten im Interventionsarm 48 PFS-Ereignisse auf, davon 26 aufgrund von Progression und 22 aufgrund von Tod. Im Kontrollarm traten 73 PFS-Ereignisse auf, davon 56 aufgrund von Progression und 17 aufgrund von Tod (s. Tabelle 7 im Anhang). Im 2. Datenschnitt (07.05.2024) traten im Interventionsarm 44 PFS-Ereignisse auf, davon 24 aufgrund von Progression und 20 aufgrund von Tod. Im Kontrollarm traten 69 PFS-Ereignisse auf, davon 52 aufgrund von Progression und 17 aufgrund von Tod (s. Tabelle 7 im Anhang). Zum finalen Datenschnitt (08.10.2025) haben im Interventionsarm 25 Patienten und im Kontrollarm 61 Patienten mindestens eine Folgetherapie erhalten. Von den 61 Patienten mit Folgetherapie im Kontrollarm hatten 51 vorher eine Progression, 3 haben die vorherige Therapie aufgrund der Entscheidung des Studienarztes und 7 aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Zum 2. Datenschnitt (07.05.2024) haben im Interventionsarm 19 Patienten und im	

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kontrollarm 53 Patienten mindestens eine Folgetherapie erhalten. Von den 53 Patienten mit Folgetherapie im Kontrollarm hatten 45 vorher eine Progression, 3 haben die vorherige Therapie aufgrund der Entscheidung des Studienarztes und 7 aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Das bedeutet, dass zum finalen Datenschnitt (08.10.2025) im Kontrollarm 5 (8,9 %) und zum 2. Datenschnitt (07.05.2024) 7 (13,2 %) Patienten mit einer Progression keine Folgetherapie erhalten haben. Dies entspricht der Erwartung für klinische Studien im Anwendungsgebiet (s. Tabelle 8 im Anhang). In Tabelle 6 wird die erste Folgetherapie für den Vergleichsarm für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) und den finalen Datenschnitt (08.10.2025), eingeteilt nach Leitlinien- bzw. zVT-konformen Therapien, Anti-CD38-Antikörper-haltigen Kombinationen und sonstigen Therapien, dargestellt. Diese Darstellung und Einteilung wird lediglich für die erste Folgetherapie vorgenommen. Der Annahme aus der IQWiG-Nutzenbewertung folgend kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten refraktär auf Lenalidomid ist. In der zweiten und folgenden Folgetherapien sind Annahmen über Refraktärität und Auswahl vorheriger Therapien nicht mehr möglich. Alle Folgetherapielinien nach Arzneimittelkombinationen, nicht-kategorisiert sind für den finalen Datenschnitt (08.10.2025), dem Zusatzanalysedokument zu entnehmen (1). Alle seit dem 2. Datenschnitt vom 07.05.2024 neu hinzugekommenen Folgetherapien zum finalen Datenschnitt (08.10.2025) waren Leitlinien- bzw. zVT-konform bzw. beinhalteten eine Kombination mit einem Anti-CD38-Antikörper, was somit den aktuellen Therapiestandard reflektiert.	

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	Tabelle 6: Erste Folgetherapie des Kontrollarms zum 2. Datenschnitt (07.05.2024) und zum finalen Datenschnitt (08.10.2025) der Studie CEPHEUS <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>2. Datenschnitt (07.05.2024): erste Folgetherapie (VRd-Arm) n/N (%)^a</th><th>Finaler Datenschnitt (08.10.2025): erste Folgetherapie (VRd-Arm) n/N (%)^a</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten insgesamt</td><td>53</td><td>61</td></tr> <tr> <td>Leitlinien- oder zVT-konform^b</td><td>24 (45,3%)</td><td>30 (49,2%)</td></tr> <tr> <td>Weitere Anti-CD38-Antikörper-Kombinationen^c</td><td>10 (18,9%)</td><td>12 (19,7%)</td></tr> <tr> <td>Sonstige Therapien^d</td><td>19 (35,8%)</td><td>19 (31,1%)</td></tr> <tr> <td>Kombination aus 3 oder mehr Komponenten</td><td>4 (7,5%)</td><td>4 (6,6%)</td></tr> <tr> <td>Kombinationen aus 2 Komponenten</td><td>10 (18,9%)</td><td>10 (16,4%)</td></tr> <tr> <td>Monotherapie</td><td>5 (9,4%)</td><td>5 (8,2%)</td></tr> </tbody> </table> a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population. b: Eingeschlossen wurde Patienten, die gemäß DGHO-Leitlinie (im Rahmen von klinischen Studien oder CAR-T Zellen behandelt, bzw. unter der Annahme, dass die Patienten refraktär auf Lenalidomid und nicht Anti-CD38-		2. Datenschnitt (07.05.2024): erste Folgetherapie (VRd-Arm) n/N (%) ^a	Finaler Datenschnitt (08.10.2025): erste Folgetherapie (VRd-Arm) n/N (%) ^a	Patienten insgesamt	53	61	Leitlinien- oder zVT-konform ^b	24 (45,3%)	30 (49,2%)	Weitere Anti-CD38-Antikörper-Kombinationen ^c	10 (18,9%)	12 (19,7%)	Sonstige Therapien ^d	19 (35,8%)	19 (31,1%)	Kombination aus 3 oder mehr Komponenten	4 (7,5%)	4 (6,6%)	Kombinationen aus 2 Komponenten	10 (18,9%)	10 (16,4%)	Monotherapie	5 (9,4%)	5 (8,2%)	
	2. Datenschnitt (07.05.2024): erste Folgetherapie (VRd-Arm) n/N (%) ^a	Finaler Datenschnitt (08.10.2025): erste Folgetherapie (VRd-Arm) n/N (%) ^a																								
Patienten insgesamt	53	61																								
Leitlinien- oder zVT-konform ^b	24 (45,3%)	30 (49,2%)																								
Weitere Anti-CD38-Antikörper-Kombinationen ^c	10 (18,9%)	12 (19,7%)																								
Sonstige Therapien ^d	19 (35,8%)	19 (31,1%)																								
Kombination aus 3 oder mehr Komponenten	4 (7,5%)	4 (6,6%)																								
Kombinationen aus 2 Komponenten	10 (18,9%)	10 (16,4%)																								
Monotherapie	5 (9,4%)	5 (8,2%)																								

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Antikörper vorbehandelt sind), gemäß S3-Leitlinien oder mithilfe entsprechender zVT-Optionen behandelt wurden c: Es werden jegliche Therapiekombinationen mit Daratumumab oder Isatuximab eingeschlossen, die nicht bereits der Kategorie Leitlinien- oder zVT-konform eingeschlossen sind. d: Alle restlichen Therapiekombinationen, unterteilt nach Anzahl der Therapiekomponenten Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: (1, 6, 7) Im finalen Datenschnitt (08.10.2025) wurden im VRd-Arm 68,9 % der Patienten in der ersten Folgetherapie leitlinien-, bzw. zVT-konform oder mit einer Anti-CD38-Antikörper-basierten Kombination therapiert (s. Tabelle 6). Dies bedeutet, dass die Patienten entweder eine Behandlung gemäß Onkopedia-Leitlinie (Einschluss in klinischer Studie oder Therapieempfehlung für Lenalidomid-Refraktärität und keiner vorheriger Anti-CD38-Antikörpertherapie), der S3-Leitlinie, aktueller zVT-Definition des G-BA (gemäß Beschluss Vorgangsnummer: 2024-12-01-D-1074), oder eine sonstige Anti-CD38-Antikörper-haltige Kombination mit Daratumumab oder Isatuximab erhalten haben. Die übrigen 19 (31,1 %) Patienten wurden mit sonstigen Therapiekombinationen behandelt, darunter vier Patienten, die eine effektive Kombination aus 3 oder mehr Komponenten erhalten haben.	

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die in der Studie CEPHEUS verabreichten Folgetherapien spiegeln somit den aktuellen Therapiestandard hinreichend wider. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es sind keine Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien im Vergleichsarm festzustellen. Die Folgetherapien in der Studie CEPHEUS entsprechen im Großteil zweckmäßigen und modernen Therapieregimen und damit dem aktuellen Therapiestandard. Die Folgetherapien haben folglich auch keinen Einfluss auf das endpunktspezifische Verzerrungspotential des Endpunktes Gesamtüberleben sowie des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS).	Hinsichtlich der Folgetherapien wurden im Interventions- und Vergleichsarm der Studie CEPHEUS teilweise Therapieoptionen eingesetzt, die nicht den aktuellen Leitlinienempfehlungen entsprechen.
S. I.34	5. Weiteres 5.1 Zusätzliche Angaben zum finalen Datenschnitt (08.10.2025) Gemäß Amendment 6 des Studienprotokolls (14.03.2024) wurde der finale Datenschnitt von initial 5 Jahren erhöht auf 7 Jahre nach der letzten Randomisierung, bzw. nach Ermessen des Sponsors auch eher. Die Datenerhebung wurde aufgrund des zum Zeitpunkt noch laufenden Zulassungsprozesses und der COVID-19-Pandemie verlängert. So konnten Fragen durch die EMA bezüglich längerer Nachbeobachtung beantwortet werden.	

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es wurde nun das Studienende und der finale Datenschnitt auf den 08.10.2025 datiert. Der Zulassungsprozess durch die EMA ist abgeschlossen und weitere Fragen sind auszuschließen. Das gewählte Datum für den finalen Datenschnitt fällt nun auf ca. 6 Jahre nach der letzten Randomisierung. So wird die Erhebung des MRD-Status (primärer Endpunkt) zu Monat 72 für alle verbleibenden Patienten in der Studie ermöglicht. Der Studienbericht liegt noch nicht vor und wird für März 2026 erwartet. Der finale Datenschnitt (08.10.2025) enthält alle im Dossier präsentierten Endpunkte, die in Form eines navigierbaren SAS-Outputs dargestellt werden (1). Die verwendete statistische Methodik ist analog zum 2. Datenschnitt (07.05.2024) und dem eingereichten Dossier zu entnehmen. Der finale Datenschnitt (08.10.2025) bestätigt mit einer Nachbeobachtungszeit von 76 Monaten im Gesamtüberleben die im Dossier präsentierten Ergebnisse des 2. Datenschnitt (07.05.2024). Für die Zielpopulation der ASZT-ungeeigneten Patienten sind zwei signifikante Vorteile für den Interventionsarm hinzugekommen. Die zum Zusatznutzen herangezogenen Endpunkte in der Morbidität, wie die <i>anhaltende MRD-Negativität über 3 Jahre</i>, zeigen konsistent einen statistisch signifikanten Vorteil. Die Übersicht der Studienergebnisse zum finalen Datenschnitt (08.10.2025) zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet sind in Tabelle 10 im Anhang dargestellt. 5.2 Nachreichung der Angaben zum Therapie- und Studienabbruch <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u>	Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes vom 8.10.2025 werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Angaben zum Therapie- und Studienabbruch liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation der Studie CEPHEUS vor.“ <u>Anmerkung:</u> Nachfolgend werden die Angaben zum Therapie- und Studienabbruch für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante Teilpopulation dargestellt, die sich auf den 2. Datenschnitt (07.05.2024) und auf den finalen Datenschnitt (08.10.2025) beziehen. Für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) erfolgten im Interventionsarm Therapieabbrüche bei 73 (50,7 %) und im Vergleichsarm bei 98 (69 %) Patienten. Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (16,7 % vs. 26,8 %), Entscheidung der Patienten (9 % vs. 4,2 %), UE (8,3 % vs. 19 %) und Arztentscheidung (2,1 % vs. 7,7 %). Im Interventionsarm haben alle randomisierten Patienten die Therapie begonnen, im Kontrollarm haben 3 (2,1 %) der randomisierten Patienten keine Therapie begonnen. Die Angaben berücksichtigen außerdem 14,6 % vs. 11,3 % Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm, die im Studienverlauf verstorben sind. Im Interventionsarm erfolgten Studienabbrüche bei 42 (29,2 %) und im Vergleichsarm bei 52 (36,6 %) der Patienten. Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Entscheidung der Patienten (6,3 % vs. 5,6 %) und Lost-to-Follow-up (0,7 % vs. 1,4 %). Die Angaben berücksichtigen außerdem 22,2 % vs. 29,6 % Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm, die im Studienverlauf verstorben sind.	

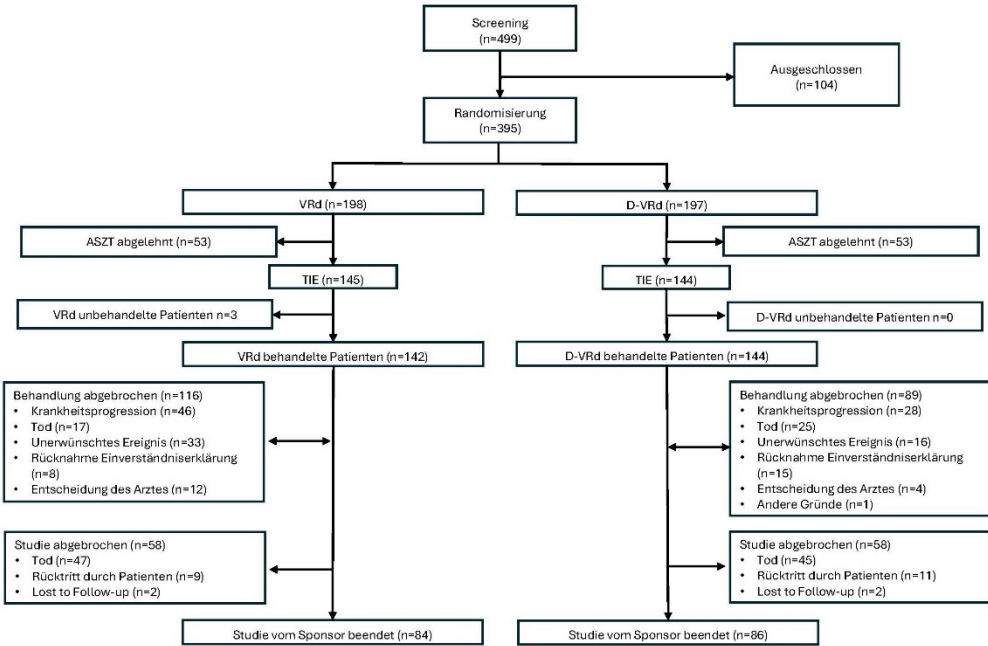
Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 5: Flowchart zur Studie CEPHEUS (2. Datenschnitt: 07.05.2024, ASZT-ungeeignete Population)	

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für den finalen Datenschnitt vom 08.10.2025 erfolgten im Interventionsarm Therapieabbrüche bei 89 (61,8 %) und im Vergleichsarm bei 116 (81,7 %) Patienten. Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (19,4 % vs. 32,4 %), Entscheidung der Patienten (10,4 % vs. 5,6 %), UE (11,1 % vs. 23,2 %) und Arztentscheidung (2,8 % vs. 8,5 %). Im Interventionsarm haben alle randomisierten Patienten die Therapie begonnen, im Kontrollarm haben 3 (2,1 %) der randomisierten Patienten keine Therapie begonnen. Die Angaben berücksichtigen außerdem 17,4 % vs. 12 % Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm, die im Studienverlauf verstorben sind. Im Interventionsarm erfolgten Studienabbrüche bei 58 (40,3 %) und im Vergleichsarm bei 58 (40,1 %) der Patienten. Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Entscheidung der Patienten (7,6 % vs. 6,3 %) und Lost-to-Follow-up (1,4 % in beiden Armen). Die Angaben berücksichtigen außerdem 31,3 % vs. 33,1 % Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm, die im Studienverlauf verstorben sind.	

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 6: Flowchart zur Studie CEPHEUS (Finaler Datenschnitt: 08.10.2025, ASZT-ungeeignete Population)	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

1. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3019 CEPHEUS. Finaler Datenschnitt Oktober 2025*. 2025.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. Langversion 1.0*. 2022 [abgerufen am: 19.11.2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
3. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
4. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Daratumumab (D-1138). Stenografisches Wortprotokoll*. 2025 [abgerufen am: 19.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1154/2025-04-07_Wortprotokoll_Daratumumab_D-1138.pdf.
5. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Isatuximab (D-1140). Stenografisches Wortprotokoll*. 2025 [abgerufen am: 18.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1174/2025-06-23_Wortprotokoll_Isatuximab_D-1140.pdf.
6. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom. Stand Oktober 2024*. 2024 [abgerufen am: 19.11.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
7. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Ciltacabtagen autoleucel (Neues Anwendungsgebiet / Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, refraktär gegenüber Lenalidomid). Vom 15. Mai 2025*. 2025 [abgerufen am: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11488/2025-05-15_AM-RL-XII_Ciltacabtagen-autoleucel_D-1074_TrG.pdf.

Anhang

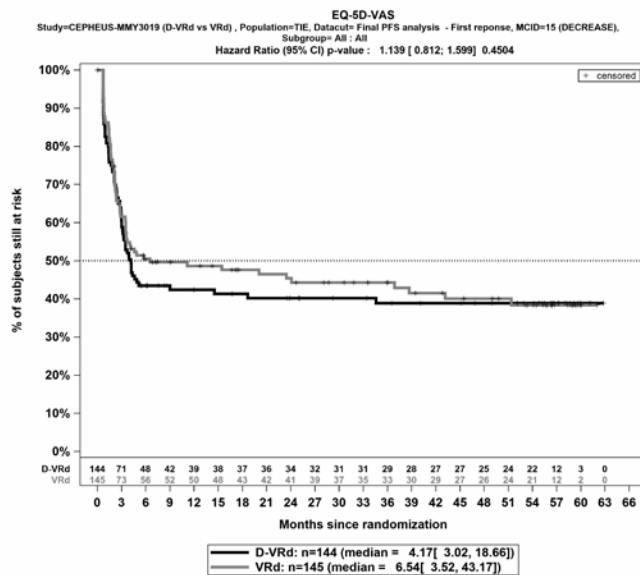


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Bestätigte Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt (07.05.2024), Studie CEPHEUS

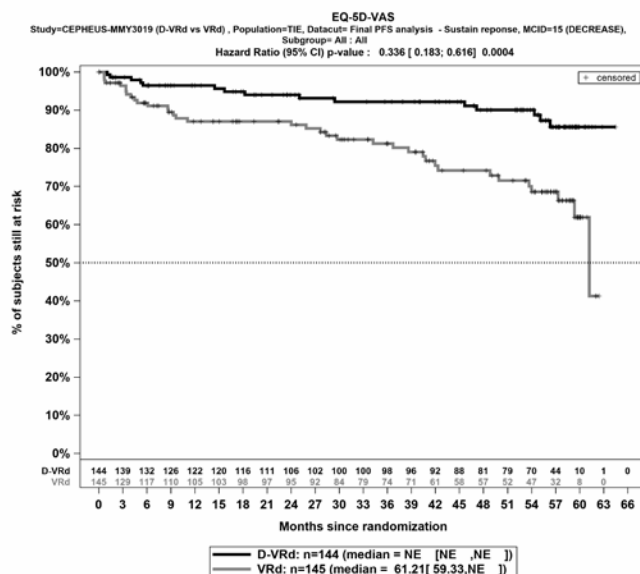


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt (07.05.2024), Studie CEPHEUS

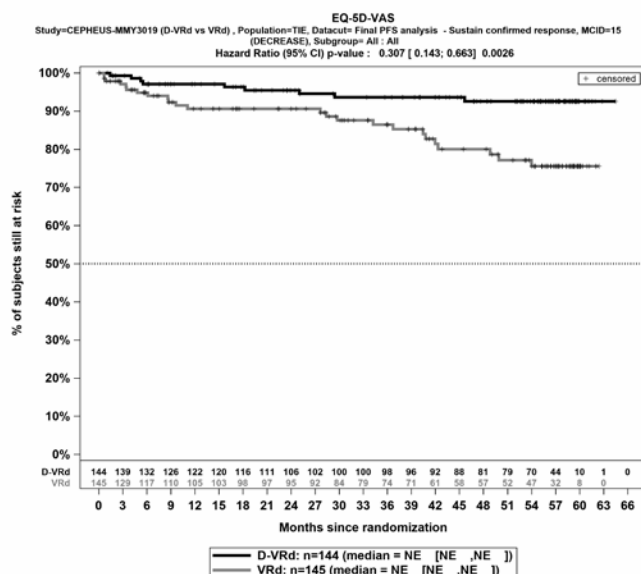


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Bestätigte dauerhafte Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt (07.05.2024), Studie CEPHEUS

Tabelle 7: Anzahl der Patienten mit PFS-Ereignis im Interventions- und Kontrollarm zum 2. Datenschnitt (07.05.2024) und zum finalen Datenschnitt (08.10.2025), Studie CEPHEUS

	2. Datenschnitt (07.05.2024): n (%) ^a		Finaler Datenschnitt (08.10.2025): n (%) ^a	
	D-VRd	VRd	D-VRd	VRd
PFS-Ereignisse gesamt	44	69	48	73
Davon aufgrund Progression	24 (54,5 %)	52 (75,4 %)	26 (54,2 %)	56 (76,1 %)
Davon aufgrund Tod	20 (45,5 %)	17 (24,6 %)	22 (45,8 %)	17 (23,3 %)
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population. Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.				

Tabelle 8: Übersicht Folgetherapien und Abbruchgrund der ersten Therapie im Kontrollarm (VRd), Studie CEPHEUS

	2. Datenschnitt (07.05.2024): n (%)	Finaler Datenschnitt (08.10.2025): n (%)
Patienten mit min. 1 Folgetherapie	53	61
Abbruch erster Therapie aufgrund von Progression	45 (84,9%) ^a	51 (83,6%) ^b
Abbruch erster Therapie aufgrund von ärztlicher Entscheidung	3 (5,7%)	3 (4,9%)
Abbruch erster Therapie aufgrund von UE	5 (9,4%)	7 (11,5%)
Analysepopulation: ASZT-ungeeignete Population		

	2. Datenschnitt (07.05.2024): n (%)	Finaler (08.10.2025): n (%)	Datenschnitt
a: 7 Patienten von insgesamt 52 PFS-Ereignissen (Progression) haben keine Folgetherapie erhalten. b: 5 Patienten von insgesamt 56 PFS-Ereignissen (Progression) haben keine Folgetherapie erhalten. Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.			

Tabelle 9: Anteil der Dosisreduktionen und Dosisunterbrechungen nach Studienarm, Safety-Population, Finaler Datenschnitt (08.10.2025); Studie CEPHEUS

Erhebungsinstrument	D-VRd	VRd
Lenalidomid Dosisreduktion	68,1%	72,5%
Lenalidomid Dosisunterbrechung	81,3%	71,8%
Lenalidomid Dosisverzögerung	0	0
Dexamethason Dosisreduktion	68,1%	65,5%
Dexamethason Dosisunterbrechung	79,9%	78,2%
Dexamethason Dosisverzögerung	0	0
Bortezomib Dosisreduktion	33,3%	43,7%
Bortezomib Dosisunterbrechung	2,8%	2,1%
Bortezomib Dosisverzögerung	2,8%	2,1%
Daratumumab Dosisreduktion ^a	0	0
Daratumumab Dosisunterbrechung	46,5%	0
Daratumumab Dosisverzögerung	23,6%	0
a: Daratumumab Dosisreduktionen waren gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt. Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: (1)		

Tabelle 10: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet, Finaler Datenschnitt (08.10.2025)

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CEPHEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum finalen Datenschnitt (08.10.2025)
Gesamtbewertung Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,84 [0,57; 1,24]; p=0,3784
Morbidität Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵ Zellen
32,6% vs. 17,9% OR=2,22 [1,28; 3,84]; p=0,0042
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁶ Zellen
22,9% vs. 13,1% OR=1,95 [1,05; 3,62]; p=0,0314
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
3,06 vs. 1,64 Monate HR=0,69 [0,51; 0,92]; p=0,0110
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EQ-5D VAS – Bestätigte Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte
NA vs. NA Monate HR=0,45 [0,26; 0,79]; p=0,0049
EQ-5D VAS – Bestätigte dauerhafte Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte
NA vs. NA Monate HR=0,43[0,23; 0,81]; p=0,0086
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

NA vs. 65,48 Monate HR=0,33 [0,21; 0,53]; p<0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Beleg für einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
Verträglichkeit Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Gesamt UE
0,13 vs. 0,23 Monate HR=1,20 [0,92; 1,57]; p=0,1771
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
0,87 vs. 1,48 Monate HR=1,05 [0,82; 1,36]; p=0,6858
Schwerwiegende UE
12,32 vs. 8,31 Monate HR=0,94 [0,72; 1,25]; p=0,6862
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente)
58,45 vs. 44,19 Monate HR=0,72 [0,52; 1,00]; p=0,0523
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,33 [0,18; 0,62]; p=0,0006
UE von besonderem Interesse
<i>Neutropenie</i> <i>Gesamt UE</i> 21,06 vs. 60,06 Monate HR=1,45 [1,03; 2,04]; p=0,0313
<i>Zytopenie</i> <i>Gesamt UE</i> 1,12 vs. 5,09 Monate HR=1,37 [1,03; 1,81]; p=0,0291
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> 2,66 vs. 3,98 Monate HR=1,36 [1,06; 1,76]; p=0,0178

<i>Virale Infektionen</i> <i>Gesamt UE</i> 35,91 vs. 47,97 Monate HR=1,45 [1,03; 2,04]; p=0,0348
<i>COVID-19</i> <i>Gesamt UE</i> 51,52 vs. NA Monate HR=1,58 [1,01; 2,47]; p=0,0473
Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> 2,66 vs. 3,98 Monate HR=1,36 [1,06; 1,76]; p=0,0178
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> <i>Gesamt UE</i> 0,94 vs. 4,17 Monate HR=1,46 [1,11; 1,93]; p=0,0071
<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente)</i> NA vs. NA Monate HR=0,36 [0,15; 0,91]; p=0,0301
<i>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i> <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> NA vs. NA Monate HR=0,18 [0,04; 0,84]; p=0,0290
<i>PT COVID-19</i> <i>Gesamt UE</i> 53,82 vs. NA Monate HR=1,64 [1,03; 2,60]; p=0,0376
<i>PT: Erythem an der Injektionsstelle</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,86 [1,21; 6,79]; p=0,0169
<i>PT Konjunktivitis</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=11,06 [1,44; 85,07]; p=0,0210
<i>PT Neutropenie</i> <i>Gesamt UE</i> 21,26 vs. 60,06 Monate HR=1,41 [1,01; 1,99]; p=0,0460
<i>PT Unwohlsein</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate

HR=0,33 [0,13; 0,87]; p=0,0242
<i>PT Hypokaliämie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=1,90 [1,18; 3,08]; p=0,0087
<i>PT Dehydration</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=0,24 [0,07; 0,87]; p=0,0296
<i>PT Trockenes Auge</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=0,34 [0,13; 0,90]; p=0,0296
<i>PT Hämatom</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=9,89 [1,28; 76,70]; p=0,0283
<i>PT Dysurie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=3,20 [1,06; 9,66]; p=0,0394
<i>PT Hypogammaglobulinämie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=5,55 [1,26; 24,49]; p=0,0236
Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; EORTC QLQ-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; ; EQ-5D: EuroQoL Five Dimensions; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

5.2 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	04.12.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Johnson&Johnson hat zum Verfahrensstart am 15.08.2025 ein Nutzendossier zu Daratumumab (Darzalex®) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, nach § 35a SGB V eingereicht. Die zugehörige Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 17.11.2025 veröffentlicht. 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 nicht geeignet sind, wie folgt Stellung.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
Operationalisierung der ASZT-Nichteignung in der CEPHEUS-Studie Der Nutzenbewertung des IQWiG zu Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem	

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ist zu entnehmen, dass die Einschlusskriterien der CEPHEUS-Studie für die Definition der ASZT-Nichteignung maßgeblich auf dem chronologischen Alter (≥ 65 Jahre) oder dem Vorliegen relevanter Komorbiditäten basierten. Zusätzlich wurden Patienten < 65 Jahre eingeschlossen, die eine Hochdosistherapie mit nachfolgender ASZT abgelehnt hatten. Aus Sicht des IQWiG führt diese Vorgehensweise zu Unsicherheiten, da die Ablehnung einer ASZT nicht dem Anwendungsgebiet entspricht und die alleinige Altersgrenze nicht den aktuellen Leitlinienempfehlungen entspricht, die das biologische Alter und den funktionellen Status stärker gewichten. Aus Sicht von Sanofi bildet die gewählte Operationalisierung jedoch die klinische Realität ab. In der Versorgung wird die Eignung für eine ASZT regelmäßig anhand von Alter, Komorbiditäten und funktionellem Status beurteilt. Die CEPHEUS-Studie hat diese Faktoren berücksichtigt und zusätzlich eine ärztliche Einschätzung der ASZT-Eignung für Patienten < 70 Jahre vorgenommen. Damit wurde eine relevante Patientengruppe abgebildet, die typischerweise nicht für eine ASZT infrage kommt. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Integration einer individuellen ASZT-Eignungsprüfung in klinische Studien methodisch herausfordernd ist. Gründe hierfür sind: • Fehlende Standardisierung: Die Kriterien für die individuelle Eignung sind nicht einheitlich definiert und variieren zwischen Zentren und Ländern.	

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Subjektive Einschätzung: Die Entscheidung hängt stark vom klinischen Ermessen ab, was die Vergleichbarkeit zwischen Studien beeinträchtigen kann. • Praktische Umsetzbarkeit: Eine verpflichtende individuelle Prüfung würde den Rekrutierungsprozess erheblich verlangsamen und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken. Vor diesem Hintergrund erscheint es angemessen, die Ergebnisse der CEPHEUS-Studie für die Nutzenbewertung heranzuziehen, auch wenn die Definition der ASZT-Nichteignung nicht vollständig den EMA-Kriterien entspricht. Eine weitergehende Standardisierung der Kriterien wäre wünschenswert, sollte jedoch die klinische Entscheidungsfreiheit und die individuelle Patientenbeurteilung nicht einschränken.	Die Nichteignung für eine autologe Stammzelltransplantation war gemäß Einschlusskriterien der Studie CEPHEUS definiert als Alter ≥ 65 Jahre oder Alter < 65 Jahre bei gleichzeitig vorhandenen relevanten Komorbiditäten. Für Patientinnen und Patienten, die jünger als 70 Jahre alt waren, erfolgte zusätzlich eine Einschätzung der Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation durch das ärztliche Prüfpersonal. Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen zur post hoc gebildeten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die für eine autologe Stammzelltransplantation ungeeignet sind. Diese Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit einem Alter von weniger als 70 Jahren, die nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren, sowie Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 70 Jahren. Für die Nutzenbewertung wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation ungeeignet sind (n = 289), herangezogen.
MRD-Negativität als klinisch relevanter Endpunkt Der Nutzenbewertung des IQWiG zu Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ist zu entnehmen, dass die MRD-Negativitätsrate (Minimal Residual Disease) als primärer Endpunkt der CEPHEUS-Studie erhoben wurde. Dieser Endpunkt wurde jedoch nicht in die Bewertung	

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des patientenrelevanten Nutzens einbezogen, da MRD derzeit nicht als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt ist. Aus Sicht von Sanofi sollte die Bedeutung der MRD-Negativität stärker berücksichtigt werden. MRD-Negativität ist ein etablierter prognostischer Marker sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben und wird von internationalen Fachgesellschaften (IMWG, EHA, NCCN) sowie Zulassungsbehörden (EMA, FDA) zunehmend als primärer Endpunkt akzeptiert. Patienten, die MRD-Negativität erreichen, haben ein signifikant geringeres Rezidivrisiko, profitieren von längeren therapiefreien Intervallen und einer reduzierten Krankheitslast. Diese Aspekte sind aus unserer Sicht unmittelbar patientenrelevant. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, MRD-Negativität als validen Surrogatmarker für patientenrelevante Endpunkte wie PFS und OS anzuerkennen und in die Methodik der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V einzubeziehen. Darüber hinaus könnte geprüft werden, MRD in Kombination mit patientenberichteten Outcomes (z. B. therapiefreies Intervall, Symptomkontrolle) als „biologischen PRO“ zu berücksichtigen, um die klinische Realität und die regulatorischen Entwicklungen adäquat abzubilden.	Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate war primärer Endpunkt der Studie CEPHEUS und wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um einen relevanten Prognosefaktor handeln kann, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	04.12.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®) Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) 2025-08-15-D-1241
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 17. November 2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35 a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Daratumumab (Darzalex®) durchgeführt wurde. Der Wirkstoff wurde für das Anwendungsgebiet des neu diagnostisierten Multiplen Myeloms (MM) bewertet. Für die Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) die Studie CEPHEUS (54767414MMY3019) vorgelegt. Das IQWiG hat diese Studie zwar als Grundlage der Bewertung herangezogen, schränkt jedoch die Auswahl der in seiner Bewertung eingeschlossenen Endpunkte ein. Somit weicht die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte von der Auswahl des pU ab (1). Eli Lilly and Company ist aktiv in der Forschung und Entwicklung im Bereich Onkologie tätig. Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiGs.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.42	Anmerkung: „Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.“ Das IQWiG zieht die patientenrelevanten Endpunkte <i>Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-5} Zellen</i> und <i>Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-6} Zellen</i> nicht heran und berücksichtigt diese in der Nutzenbewertung folglich nicht. Eine nachvollziehbare Begründung für den Ausschluss dieser patientenrelevanten Endpunkte liefert das IQWiG nicht. Aus der Sicht der Lilly Deutschland GmbH handelt es sich bei diesen Endpunkten um geeignete Outcome-Parameter, um einen Zusatznutzen in dieser Indikation ableiten zu können. Gemäß der S3-Leitlinie ist eine detaillierte und korrekte Einschätzung des Therapieansprechens für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes unter Therapie von entscheidender Bedeutung. Insbesondere in der Erstlinie ist das Ziel der Behandlung, ein möglichst tiefes Ansprechen und eine Langzeitremission zu erreichen (2). Patienten in einer Langzeitremission haben keine sichtbaren Anzeichen der	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankung, und es tritt keine klinische Symptomatik auf. Der anhaltende Zustand der Abwesenheit krankheitsspezifischer Symptome kann als funktionelle Heilung bezeichnet werden, was unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis darstellt. Das Erreichen eines klinischen kompletten Ansprechens (complete response, CR), bzw. das Erreichen eines bestätigten CR, wird mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langdauernden Remission assoziiert, erst recht, wenn zusätzlich die minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) möglichst gering ausfällt (2). Das einmalige Erreichen einer MRD-Negativität zu einem beliebigen Zeitpunkt erlaubt noch keine verlässliche Aussage zum Zustand des Patienten, da es zu einem Rückfall kommen kann. Aus diesem Grund ist die Dauer der MRD-Negativität aussagekräftiger (3, 4) und stellt einen vielversprechenden Indikator für eine Langzeitremission dar (5). Somit wird das Therapieziel der Langzeitremission durch die Endpunkte <i>Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-5} Zellen</i> und <i>Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-6} Zellen</i> adäquat abgedeckt und die Endpunkte sind als patientenrelevant einzuordnen.	Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate war primärer Endpunkt der Studie CEPHEUS und wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Randomisierung zu einem

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Das IQWiG sollte die vom pU zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellten, patientenrelevanten Endpunkte <i>Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-5} Zellen</i> und <i>Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-6} Zellen</i> heranziehen und die Ergebnisse in seiner Bewertung entsprechend berücksichtigen.	beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um einen relevanten Prognosefaktor handeln kann, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2135. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025. [Zugriff: 19.11.2025]. [A25-108 - Daratumumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#)
2. Leitlinienprogramm Onkologie. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. Langversion 1.0. 2022 [abgerufen am: 19.11.2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarerSignifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf
3. Paiva B, Manrique I, Dimopoulos MA, Gay F, Min C-K, Zweegman S, et al. MRD dynamics during maintenance for improved prognostication of 1280 patients with myeloma in the TOURMALINE-MM3 and -MM4 trials. Blood. 2022;141(6):579-591.
4. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, Kumar S, Dimopoulos MA, Facon T, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. Blood. 2022;139(4):492-501.
5. Chen LY, Thibaud S, Bodnar S, Chari A, Richter J, Cho HJ, et al. MRD-negative duration following latest line of therapy predicts long-term PFS in real-world patients with multiple myeloma. Blood Adv. 2025;9(1):176-179.

5.4 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	04.12.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 17. November 2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Daratumumab (Handelsname: Darzalex®). Die Bewertung betrifft die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. GSK nimmt als pharmazeutischer Unternehmer Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung von Daratumumab, da der von GSK entwickelte Wirkstoff Belantamab-Mafodotin im gleichen Anwendungsgebiet untersucht wird und GSK dadurch mittelbar betroffen ist.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.50	Anmerkung: Die Phase-3-Studie CEPHEUS definierte als primären Endpunkt die MRD-Negativitätsrate (Minimal Residual Disease), definiert als das Erreichen eines kompletten Ansprechens oder besser bei gleichzeitiger MRD-Negativität (kein Nachweis maligner Plasmazellen im Knochenmark zum Schwellenwert 10^{-5}). Ergänzend wurden im Nutzendossier weitere MRD-Analysen dargestellt: • MRD-Negativitätsrate mit dem Schwellenwert 10^{-6} • Anhaltende MRD-Negativitätsrate über 1, 2 und 3 Jahre (jeweils mit den Schwellenwerten 10^{-5} und 10^{-6}) X. Alle MRD-bezogenen Endpunkte zeigten konsistent eine statistisch signifikante Überlegenheit des Interventionsarms gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Besonders die 3-Jahres-Auswertungen belegen aus Sicht von GSK einen bislang nicht erreichten Zusatznutzen, da ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen ein zentrales Ziel der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms darstellt. Dies wird durch die S3-Leitlinie bestätigt, die MRD-Negativität und ein vollständiges klinisches Ansprechen als Kriterien für eine hohe Wahrscheinlichkeit einer langandauernden Remission nennt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: GSK regt an, die Endpunkte zur MRD-Negativitätsrate als per se patientenrelevant anzuerkennen und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Insbesondere die anhaltende MRD-Negativitätsrate über 3 Jahre entspricht aus Sicht von GSK – vor allem vor dem Hintergrund dieser lebensbedrohlichen Erkrankung – einem langanhaltenden Zustand funktioneller Heilung und stärkt die Tendenz hin zu einem kurativen Setting in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms. Wird der Patient jedoch MRD-positiv und verliert das komplette Ansprechen, kann keine Heilung mehr beabsichtigt werden. Daher ist MRD-Negativität entsprechend dieser prognostischen Relevanz unmittelbar patientenrelevant und geht mit Heilungsabsicht einher.	Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate war primärer Endpunkt der Studie CEPHEUS und wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um einen relevanten Prognosefaktor handeln kann, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	08.12.2025
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)
In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der CEPHEUS Studie wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert. Die aktuelle Leitlinie der European Hematology Association (EHA) und European Myeloma Network (EMN) bewertet PFS als zentrales klinisches Zielkriterium in allen Stadien des Myeloms, verknüpft die Dauer des PFS eng mit der Minimal Residual Disease (MRD) und nutzt es als Hauptgrundlage für Therapieempfehlungen (1). PFS und Gesamtüberleben werden gleich gewichtet. Durch die Aufnahme von PFS in die neuen R2-ISS (Second Revision of the International Staging System) Risikogruppen ist es explizit Teil der Risikostratifikation. Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten bzw. die betroffene Patientin ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (2-4). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres und klinisch äußerst relevantes Therapieziel (5), insbesondere,	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
da die bisherigen Therapieoptionen bei den meisten Patienten nicht kurativ sind. Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmazytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten und Patientinnen mit multiplen Myelom (2). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (6). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (7, 8).	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Desweiteren wird durch eine Krankheitsprogression und darüber hinaus durch eine Erhöhung der Krankheitsaktivität, die eine Gefahr für lebenswichtige Organe wie z.B. die Niere darstellt, die Initiierung einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie notwendig. Eine weitere Therapie kann für Patienten bzw. Patientinnen therapiebedingte Nebenwirkungen mit sich bringen. Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar. Auch die Zulassungsbehörden (9, 10) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser, neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens und dem Erhalt der Lebensqualität, als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (5). Durch die erheblichen Verbesserungen der Therapien bei multiplen Myelom wird das Erreichen von Überlebensvorteilen (Gesamtüberleben) zunehmend schwieriger bzw. langwieriger nachzuweisen – u.a. wegen Cross-over und vielfältigen Salvage-Therapien bei Rezidiven (11). Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten und -patientinnen uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung in allen Therapielinien berücksichtigt werden.	Das PFS wird in der Studie CEPHEUS operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression, erhoben basierend auf den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung zudem den Endpunkt MRD-Negativität (Minimal Residual Disease) nicht in die Ableitung des Zusatznutzens aufgenommen. Die MRD-Negativität ist ein wichtiger Indikator in der Hämatookologie und bedeutet, dass nach einer Behandlung keine verbleibenden Tumorzellen mehr im Blut oder Knochenmark nachgewiesen werden können. Dies wird durch hochsensitive Methoden wie Durchflusszytometrie oder Sequenzierung erreicht (12). MRD-Negativität hat eine große prognostische Bedeutung, da sie mit einem verlängerten PFS und einem verlängerten Gesamtüberleben verbunden ist (1, 13). In klinischen Studien wird MRD-Negativität oft als Surrogatendpunkt verwendet, um die Wirksamkeit neuer Therapien zu bewerten (13). Eine Metaanalyse beim multiplen Myelom zeigte, dass MRD-negative Patienten und Patientinnen im Median 54 Monate ohne Progression lebten, während MRD-positive nur 26 Monate erreichten (14). Eine weitere Meta-Analyse von Landgren et al. (2024) zeigte, dass die 12-Monats MRD-Negativität sowohl bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom als auch mit refraktärem / rezidiertem multiplen Myelom stark mit PFS korrelierte (15). Der Beratungsausschuss für onkologische Arzneimittel (Oncologic Drugs Advisory Committee, ODAC) der U.S. Food and Drug Administration (FDA) akzeptiert seit 2024 die MRD-Negativität als Endpunkt für Zulassungsstudien, funktionell als Surrogat für klassische Endpunkte wie PFS und Gesamtüberleben (16). Darauf folgend hat 2025 das Committee	Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate war primärer Endpunkt der Studie CEPHEUS und wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) eine positive Empfehlung für den Endpunkt „komplettes Ansprechen bei der MRD-Negativität“ im Zusammenhang mit bedingten Zulassungen für Behandlungen des multiplen Myeloms ausgesprochen (17). Die MRD-Negativität ist daher von hohem prognostischem Wert für den Erfolg einer Behandlung und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um einen relevanten Prognosefaktor handeln kann, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

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

1. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M , et al. 2025. EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 22(9): 680-700. <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>
2. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P , et al. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 22(2): 417-26.
3. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA , et al. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 28(5): 981-92.
4. Mols F, Oerlemans S, Vos AH , et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*. 89(4): 311-9.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2024. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 03.12.2025]
6. Ralston S, Gallacher S, Patel U , et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. 112(7): 499-504.
7. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L , et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 22(8): 1485-93.
8. Stringer S, Basnayake K, Hutchison C, Cockwell P 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*. 2011: 493697.
9. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 05 January 2019 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [Abgerufen am: 03.12.2025]
10. Food Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [Abgerufen am: 03.12.2025]
11. Pawlyn C, Schjesvold FH, Cairns DA , et al. 2024. Progression-free survival as a surrogate endpoint in myeloma clinical trials: an evolving paradigm. *Blood Cancer J*. 14(1): 134. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-024-01109-4>

12. Moreau P, Zamagni E 2017. MRD in multiple myeloma: more questions than answers? Blood Cancer J. 7(12): 639. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-017-0028-5>
13. Ntanasis-Stathopoulos I, Filippatos C, Ntanasis-Stathopoulos A , et al. 2025. Evaluating Minimal Residual Disease Negativity as a Surrogate Endpoint for Treatment Efficacy in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Hematol. 100(3): 427-38. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.27582>
14. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC , et al. 2017. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 3(1): 28-35. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3160>
15. Landgren O, Prior TJ, Masterson T , et al. 2024. EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma. Blood. 144(4): 359-67. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2024024371>
16. Seymour C 2024. FDA's ODAC Recognizes MRD as an Accepted End Point for Accelerated Approval in Multiple Myeloma. URL: <https://www.onclive.com/view/fda-s-odac-recognizes-mrd-as-an-accepted-end-point-for-accelerated-approval-in-multiple-myeloma> [Abgerufen am: 03.12.2025]
17. Wahner A 2025. CHMP Provides Positive Opinion for MRD Negativity as an End Point for Regulatory Myeloma Clinical Trials. URL: https://www.onclive.com/view/chmp-provides-positive-opinion-for-mrd-negativity-as-an-end-point-for-regulatory-myeloma-clinical-trials?utm_source=chatgpt.com [Abgerufen am: 03.12.2025]

5.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. November 2025 eine Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex) von Janssen-Cilag GmbH im neuen Anwendungsgebiet veröffentlicht. Daratumumab ist unter anderem zugelassen für erwachsene Patient:innen mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie) fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da weder Vor- und Nachteile vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.

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:

5.7 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex® Vorgangsnummer: 2025-08-15-D-1241
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)
Im neu zugelassenen Anwendungsgebiet ist Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (DVRd) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.¹ Im Rahmen des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens 2025-08-15-D-1241 wurde die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 17.11.2025 veröffentlicht.² Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht belegt ist, da sich in der Studie CEPHEUS weder positive noch negative Effekte für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason zeigen. 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.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

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. 1.42 ff	Anmerkung: Patientenrelevanz der Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechen und minimale Resterkrankung (MRD) <i>In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:</i> ▪ <i>Mortalität</i> ○ <i>Gesamtüberleben</i> ▪ <i>Morbidität</i> ○ <i>Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-Multiple Myeloma 20 (MY20)</i> ○ <i>Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D</i> ▪ <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> ○ <i>erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20</i> ▪ <i>Nebenwirkungen</i> ○ <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i> ○ <i>schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)</i> ○ <i>Abbruch wegen UEs</i> ○ <i>periphere Neuropathie (High Level Term [HLT], schwere UEs)</i>	

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)
	<i>o gegebenenfalls weitere spezifische UEs</i> <i>Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.</i> <u>Stellungnahme BMS:</u> Aus Sicht von BMS sollten die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten Progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechen sowie minimale Resterkrankung (MRD) in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. <u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Die Progressionsfreiheit gilt neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als wesentliches Therapieziel beim Multiplen Myelom, gerade da für die Mehrheit der Patient:innen die Therapien nicht kurativ sind. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen zentralen Endpunkt, der in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.	

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)
	Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.³⁻⁵ Wird die Progression der Myelom-Erkrankung entsprechend den IMWG-Kriterien festgestellt, erhöht dies im Allgemeinen das Risiko für eine symptomatische Erkrankung und damit einhergehender Endorganschäden entsprechend den CRAB-Kriterien (Calcium, Renal, Anemia, Bone).^{6,7} 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, Schädigungen die nachweislich Einschränkungen für die Lebensqualität der Patient:innen bedeuten.⁸ Entsprechend ist nach einem Progress, d.h. dem Versagen der Vortherapie, eine weitere neue Therapie, die zu einer raschen Symptomkontrolle und der Rückbildung von Komplikationen führt, angezeigt. Die Feststellung einer	Das PFS wird in der Studie CEPHEUS operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression, erhoben basierend auf den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), bzw. dem Zeitpunkt

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)
	Krankheitsprogression stellt für viele Patient:innen mit Multiplem Myelom ein psychisch sehr belastendes Ereignis mit direkt spürbaren Folgen für den Alltag und starken Ängsten dar.⁹ Eine Progression hat oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom. Dementsprechend gibt es Studien, die einen positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS auf die Lebensqualität bzw. den Gesundheitszustand berichten.^{9,10} Des Weiteren wurde in einer Metaanalyse von 153 Studien 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.¹¹ Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.¹² Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher und mit zunehmenden Therapielinien sinkt die Lebensqualität weiter.¹³	des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

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)
	<u>Ansprechen</u> Nach Überzeugung von BMS handelt es sich auch beim Ansprechen, und insbesondere bei der kompletten Remission (CR) und der Langzeitremission, um einen patientenrelevanten Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms. Das unmittelbare Ziel der Behandlung des Myeloms ist die schnelle Reduktion der Tumorlast durch das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und der Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen.¹⁴ Eine Langzeitremission, verbunden mit einer für den Patienten oder die Patientin spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Das Erreichen einer CR ist für Patient:innen im Anwendungsgebiet eines der Hauptziele der Therapie und ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor für ein verlängertes Gesamtüberleben auch unabhängig vom Alter.¹⁴⁻²¹ <u>MRD-Negativität</u> Darüber hinaus betrachtet BMS in der Indikation des Multiplen Myeloms die MRD-Negativität als einen sehr wichtigen Endpunkt,	

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)
	der bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. Den für das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) wichtigen prognostischen Stellenwert des MRD-Status konnten verschiedene Metaanalysen, zuletzt von Munshi et al. aus dem Jahr 2020, bestätigen.²² Dies wird ebenfalls in der S3-Leitlinie berücksichtigt.²³ Angeichts der zunehmenden Chronifizierung der Erkrankung und der abnehmenden Verfügbarkeit reifer OS- oder PFS-Ergebnisse zum Zeitpunkt der Zulassung von neuen Arzneimitteln wird MRD-Negativität als Endpunkt auch von den Zulassungsbehörden verstärkt diskutiert. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) hat die MRD-Negativität im Jahr 2024 als relevanten Endpunkt für die beschleunigte Zulassung von neuen Arzneimitteln akzeptiert.²⁴ Im Sommer diesen Jahres signalisierte auch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) in einer Beratung mit dem Expertengremium International Independent Team for Endpoint Approval of Myeloma Minimal Residual Disease (i2TEAMM), dass zukünftig der Endpunkt CR mit MRD-Negativität als Endpunkt zur Unterstützung einer bedingten Arzneimittelzulassung in Betracht gezogen werden könnte, während die Verpflichtung,	Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate war primärer Endpunkt der Studie CEPHEUS und wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie

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)
	einen langfristigen Nutzen im PFS oder OS nachzuweisen, bestehen bleibt.²⁵ 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.	oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um einen relevanten Prognosefaktor handeln kann, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

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/92-975-9054/2025-11-17_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-1241.pdf, online abgerufen am 24.11.2025
- ³ 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
- ⁴ European Medicines Agency (EMA). 2023. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf, abgerufen am 01.12.2025
- ⁵ Food and Drug Administration (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am 01.12.2025
- ⁶ Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. 2016. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 17 (8), S. e328-e346.
- ⁷ Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–48.
- ⁸ Abedinpour, F., Ostermann, H. & Fischer, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- ⁹ Schmidt, U. & Jungcurt, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. *Market Access & Health Policy*, 19-20.
- ¹⁰ Herschbach P., Keller M., Knight L. et al. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British journal of cancer* 91 (3), S. 504–511.
- ¹¹ Felix, J., Aragao, F., Almeida, J. M. et al. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*, 13, 122.
- ¹² Palumbo, A. & Anderson, K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364, 1046-60.
- ¹³ Engelhard M, Ihorst G., Singh M. et al. 2020. Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 21, No. 2, e160-75, 2020.
- ¹⁴ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, online abgerufen am 01.12.2025
- ¹⁵ Anderson K. C., Kyle R. A., Rajkumar S. V. et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 22 (2), S. 231–239.
- ¹⁶ Chanan-Khan A. A. und Giralt S. 2010. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (15), S. 2612–2624.
- ¹⁷ Harousseau J.-L., Dimopoulos M. A., Wang M. et al. 2010. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 95 (10), S. 1738–1744.
- ¹⁸ Lahuerta J.-J., Paiva B., Vidriales M.-B. et al. 2017. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (25), S. 2900–2910.
- ¹⁹ Lonial S. und Anderson K. C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia* 28 (2), S. 258–268.
- ²⁰ Niesvizky R., Richardson P. G., Rajkumar S. V. et al. 2008. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *British journal of haematology* 143 (1), S. 46–53.

²¹ Straka C., Oduncu F. S. und Dietzfelbinger H. 2017. Kapitel: Therapeutisches Konzept, S.91-93, in: Tumorzentrum München (Hrsg.) MANUAL Multiples Myelom – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 5. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München.

²² 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.

²³ https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklar-er-Signifikanz-MGUS-Multiple-Myelom_2022-05.pdf, online abgerufen am 01.12.2025

²⁴ Food and Drug Administration (FDA). 2024. April 12, 2024 Meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee – Transcript. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/april-12-2024-meeting-oncologic-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-04122024>, abgerufen am 18.11.2025

²⁵ International Myeloma Foundation. 2025. The International Myeloma Foundation Proudly Announces EMA-CHMP Positive Qualification Advice to i2TEAMM Novel Biomarker Procedure Application on the Use of MRDnegCR as an Intermediate Early Endpoint for Conditional Market Approval in Myeloma Clinical Trials. Verfügbar unter: <https://www.globenewswire.com/news-release/2025/07/02/3109171/0/en/The-International-Myeloma-Foundation-Proudly-Announces-EMA-CHMP-Positive-Qualification-Advice-to-i2TEAMM-Novel-Biomarker-Procedure-Application-on-the-Use-of-MRDnegCR-as-an-Intermed.html>, abgerufen am 18.11.2025

5.8 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	08. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®) [Multiples Myelom, Stammzelltransplantation ungeeignet]
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Pfizer Pharma GmbH nimmt Stellung zu der am 17. November 2025 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Daratumumab: Minimale Resterkrankungs (MRD)-Negativitätsrate und Progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevante Endpunkte Der MRD-Status wird als Maß für die Tumorlast der Patient:innen sowie der Tiefe des Ansprechens angesehen und dient der Prognose des Rezidivrisikos (1-4). Das Erreichen einer MRD-Negativität deutet auf ein sehr gutes Ansprechen hin und wird als prognostisch wichtiger Surrogatendpunkt für das OS und PFS bei Patient:innen mit multiplem Myelom diskutiert (2, 3). Dies wurde durch Daten aus klinischen Studien und Meta-Analysen bestätigt, die einen starken Zusammenhang zwischen einem Erreichen einer MRD-Negativität mit einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität der Patient:innen aufwiesen (5). So zeigen eine umfangreiche Meta-Analyse (5) und Expert:innen (1, 8) auf, dass ein negativer MRD-Status in hohem Maße mit einem verlängerten PFS und OS der Patient:innen assoziiert ist. Nach dieser Meta-Analyse ist die MRD-Negativität mit einer signifikant verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden, unabhängig vom Krankheitsstadium (neu diagnostiziertes oder rezidiertes/refraktäres multiples Myelom), den Grenzwerten für die	Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate war primärer Endpunkt der Studie CEPHEUS und wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um einen relevanten Prognosefaktor handeln kann, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MRD-Sensitivität, dem zytogenetischen Risiko, der Methodik der MRD-Bewertung (z. B. Durchflusszytometrie, Next Generation Sequencing [NGS] etc.), der Tiefe des klinischen Ansprechens zum Zeitpunkt der MRD-Messung und der MRD-Bewertung vor der Erhaltungstherapie und 12 Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie (6). Die Erfassung des MRD-Status mittels Durchflusszytometrie oder NGS bei Patient:innen, die eine CR nach den aktuellen International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien erreicht haben, ermöglicht eine besonders sensitive oder tiefgehende Bestimmung der verbliebenen Krankheitslast (8-10). Ein negativer MRD-Status bei nachweislicher CR wird zukünftig verstärkt Einfluss auf die Dauer, Intensität und Länge der Therapie in Studien haben (11). Ein zentrales Therapieziel in der Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms ist die Stabilisierung der Erkrankung sowie die Kontrolle des Tumors und der Erhalt des aktuellen Gesundheitszustandes, indem die Krankheitsprogression verzögert wird (12-14). Als Parameter des Ansprechens ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung (14). Das PFS bildet zum einen die Dauer der Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab. Zum anderen gibt es Aufschluss über das Anhalten einer Remission bzw. Stabilisierung und letztendlich über das Fortschreiten der Erkrankung. Das Ansprechen hat zudem Einfluss auf Therapieentscheidungen, die dem Befund nachfolgen (14). Diese Konsequenzen betreffen die Patient:innen unmittelbar. Eine Krankheitsprogression stellt weiterhin einen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
prognostischen Faktor für das OS und eine Verschlechterung der Lebensqualität dar (15-18). Eine länger anhaltende Remission führte dagegen eher zur Verbesserung der Lebensqualität (18). Eine frühzeitige Erkennung der Veränderung des Tumors bzw. der Progression, noch vor dem Auftreten von Symptomen, ist daher von großer Bedeutung für eine patientengerechte Behandlung bei einer bösartigen und in hohem Maße heterogenen Erkrankung, die bei den meisten Patient:innen zum Tode führt (8, 12, 14, 19). Auch Patient:innen mit symptomatischem multiplen Myelom, die sich nach erfolgreicher Therapie in partieller oder kompletter Remission befinden, werden im deutschen Versorgungskontext mit dem Zweck im Verlauf kontrolliert, rechtzeitig ein Rezidiv zu erkennen und dessen Behandlung zu veranlassen, bevor klinische Komplikationen eintreten (14). Das PFS wird von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien in der Indikation multiples Myelom, sowie generell in der Onkologie, als bevorzugter und patientenrelevanter Endpunkt erachtet (12, 14, 20, 21). Vorgeschlagene Änderung: Die Endpunkte MRD-Negativitätsrate sowie PFS sollen als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung zu Daratumumab anerkannt und bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	Das PFS wird in der Studie CEPHEUS operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression, erhoben basierend auf den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Daratumumab (D-521 + D-522). 2020 [Zugriff: 03.12.2025; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-521/2020-06-22_Wortprotokoll_Daratumumab_D-521.pdf].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Daratumumab (D-1138). 2025 [Zugriff: 03.12.2025; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1154/2025-04-07_Wortprotokoll_Daratumumab_D-1138.pdf].
3. Food and Drug Administration (FDA). Hematologic malignancies: regulatory considerations for use of minimal residual disease in development of drug and biological products for treatment: Guidance for industry. 2020 [Zugriff: 03.12.2025; Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/hematologic-malignancies-regulatory-considerations-use-minimal-residual-disease-development-drug-and>].
4. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies: 30 September 2021, EMA/49401/2022, CHMP. 2022 [Zugriff: 03.12.2025; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-measurable-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf].
5. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(2):162-71.
6. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, 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;4(23):5988-99.
7. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(7).
8. American Cancer Society. Multiple Myeloma 2018 [Zugriff: 03.12.2025; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/about/what-is-multiple-myeloma.html>].
9. Ding H, Xu J, Lin Z, Huang J, Wang F, Yang Y, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: current status. *Biomark Res*. 2021;9(1):75.
10. Davies FE. Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):205-11.

11. Moreau P, Zamagni E. MRD in multiple myeloma: more questions than answers? *Blood Cancer J.* 2017;7(12):639.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Multiples Myelom: Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2024 [Zugriff: 03.12.2025; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#head-disclosure-conflicts>].
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS): Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen 2021 [Zugriff: 03.12.2025; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@guideline/html/index.html>].
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik: Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. 2022. [Zugriff: 03.12.2025; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf].
15. Agarwal A, Chow E, Bhutani M, Voorhees PM, Friend R, Usmani SZ. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(2):69-77.
16. Dimopoulos MA, Orlowski RZ, Facon T, Sonneveld P, Anderson KC, Beksac M, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica.* 2015;100(1):100-6.
17. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer.* 2013;13:122.
18. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142-52.
19. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17046.
20. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2019 [Zugriff: 03.12.2025; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf].

21. U.S. Department of Health and Human Services FaDAF. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. 2018 [Zugriff: 03.12.2025; Available from: <https://www.fda.gov/media/71195/download>].

5.9 Stellungnahme DGHO; DSMM, GMMG

Datum	8. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Daratumumab – Multiples Myelom, non TX
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)															
1. Zusammenfassung 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 nicht 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. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab <table><tr><th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr><tr><td> • Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason oder • Daratumumab, Bortezomib, Melphalan und Prednison oder • Bortezomib, Melphalan, Prednison oder • Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason oder • Thalidomid, Melphalan, Prednison oder • Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason (bei PNP oder PNP-Risiko) </td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr></table> - - Unsere Anmerkungen sind:					Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	• Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason oder • Daratumumab, Bortezomib, Melphalan und Prednison oder • Bortezomib, Melphalan, Prednison oder • Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason oder • Thalidomid, Melphalan, Prednison oder • Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason (bei PNP oder PNP-Risiko)	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
• Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason oder • Daratumumab, Bortezomib, Melphalan und Prednison oder • Bortezomib, Melphalan, Prednison oder • Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason oder • Thalidomid, Melphalan, Prednison oder • Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason (bei PNP oder PNP-Risiko)	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-														

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie enthält die aktuell empfohlenen Therapieregime aus den Empfehlungen der Fachgesellschaften, führt aber auch nicht empfohlene Therapieregime auf. In der Versorgung findet darüber hinaus eine Entscheidung zwischen den beiden zugelassenen Anti-CD38-Antikörpern Daratumumab vs Isatuximab statt. - Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie CEPHEUS zum Vergleich der Kombination von Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) gegenüber Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd). Die Auswertung im Dossier beschränkt sich auf die Pat. mit neu diagnostiziertem MM, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht als Ersttherapie geplant war. Dieses Kollektiv umfasst 294 der 392 in CEPHEUS rekrutierten Pat. - Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führte zur Steigerung der Rate von Pat. ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD, 10^{-5}) und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert, allerdings liegt die bisherige Rate an Ereignissen unter 30% der Gesamtstudienpopulation. Die vom pU vorgelegte Berechnung der Gesamtüberlebenszeit ohne COVID-19-assoziierte Todesfälle halten wir für nicht korrekt, da Daratumumab als wesentliche Nebenwirkungen eine Neutropenie und Infektneigung macht. - Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab nicht signifikant gesteigert. Die Hinzunahme von Daratumumab hat keinen signifikanten Einfluss auf die Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome. - In der Methodik des IQWiG werden die zulassungs- und leitlinienrelevanten Endpunkte des progressionsfreien Überlebens und der minimalen Resterkrankung nicht erfasst. Mit der Quadruplet-Therapie aus Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) wird ein neuer Standard in der Induktionstherapie von Pat. etabliert, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung 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 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]. 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 3.700 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 3.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens I. 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. 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	

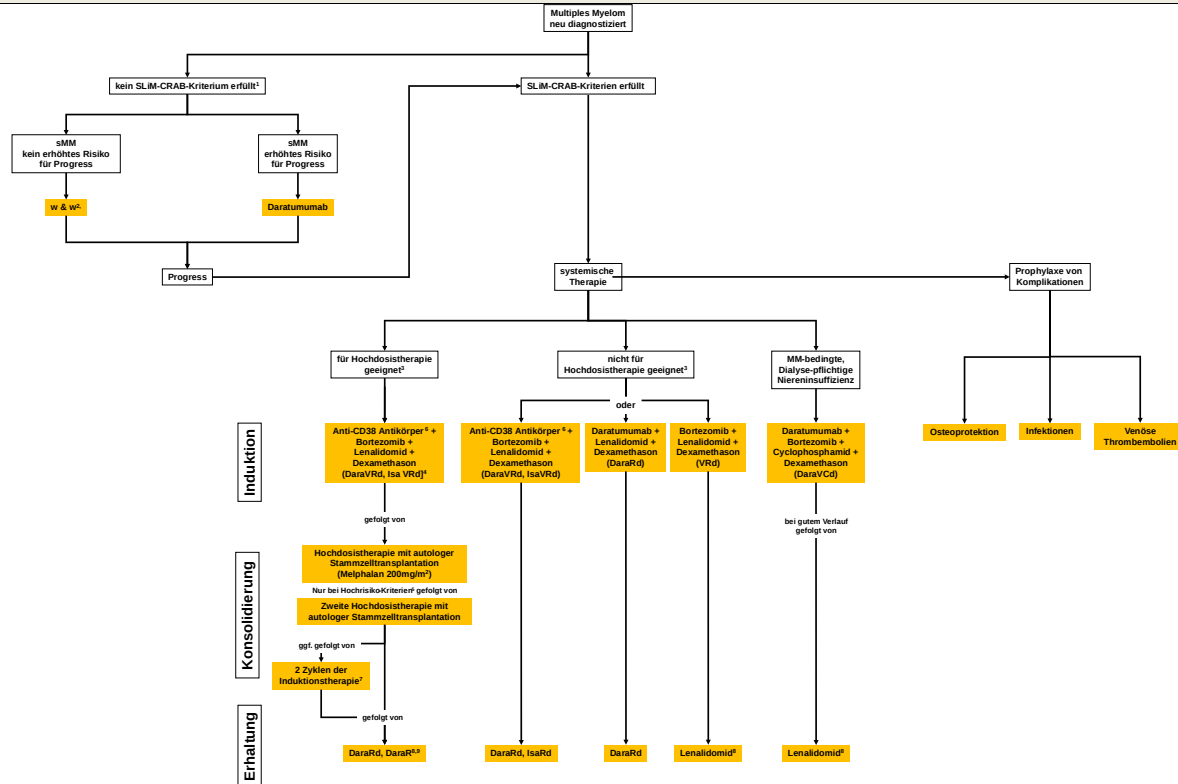
Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausschließlichen medikamentösen Therapie. Die progressionsfreie Überlebenszeit ist länger nach Hochdosistherapie in der Erst- als in der Rezidivtherapie. Ein aktueller Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt. Abbildung 1: Algorithmus für die Erstlinientherapie [4]	

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.

Die Ergebnisse der CEPHEUS-Studie zu Daratumumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Pat. mit Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind							
Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MRD Negativität ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)	
CEPHEUS [7], Dossier	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason + Daratumumab	289	39,3 vs 60,4 ⁸ 2,37 p = 0,0002	49,61 vs n.e. ⁸ 0,51 p = 0,0003	n. e. vs n. e. 0,66 p = 0,0682	

¹ N – Anzahl Pat.; ² MRD Negativität auf dem Niveau von 10⁻⁵; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht;

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Daratumumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA zahlreiche Induktionstherapien festgelegt. Diese entsprechen nicht vollständig dem Stand des Wissens und der Versorgungssituation. Außerhalb der zur frühen Nutzenbewertung anstehenden Kombination von Daratumumab + Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRD) werden in aktuellen Leitlinien empfohlen: - Isatuximab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (IsaVRD) - Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (DaraRd) - Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd) - Daratumumab / Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (DaraVCd) bei Myelom-bedingter Niereninsuffizienz Konventionell dosiertes Melphalan und Thalidomid werden aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses derzeit nicht mehr empfohlen.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.

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)
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie CEPHEUS. In dieser Studie wurde Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / niedrigdosiertes Dexamethason (D-VRd) mit Bortezomib / Lenalidomid / niedrigdosiertes Dexamethason (VRd) verglichen. Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers beschränkt sich auf die Pat. mit neu diagnostiziertem MM, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht als Ersttherapie geplant war. Dieses Kollektiv umfasst 294 der 392 in CEPHEUS rekrutierten Pat. Das mediane Alter der Pat. lag bei 72 Jahren. Der ECOG Status war folgendermaßen verteilt: - ECOG 0 37,7% - ECOG 1 52,9% - ECOG 2 9,3% Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der zweite Datenschnitt erfolgte am 7. Mai 2024. Die Studie wurde in einem Peer Review Journal publiziert [7].	Die Ausführungen wurden 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)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit war einer der zahlreichen, sekundären Endpunkte dieser Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts war der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen statistisch nicht signifikant.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben II. Die progressionsfreie Überlebenszeit war ein weiterer, sekundärer Endpunkt von CEPHEUS. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts im Daratumumab-Arm nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 49,61 Monaten. Der Unterschied war statistisch.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	III. 4. 3. 2. 2. Remissionsrate IV. Die MRD-Negativitätsrate auf dem Niveau von 10^{-5} war primärer Studienendpunkt von CEPHEUS. Sie wurde durch Daratumumab signifikant gesteigert von 39,3 auf 60,4% ($p = 0,0002$). Auch bei einem Schwellenwert auf dem Niveau von 10^{-5} war der Unterschied mit 26,9 vs 45,8% statistisch signifikant ($p=0,0007$).	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

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)																			
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 erfasst. Dabei zeigten sich keine patientenrelevanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.																			
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Schwere unerwünschte Ereignisse traten im Daratumumab-Arm etwas häufiger auf als in der Kontrolle. Eine gute Übersicht gibt die Primärpublikation, siehe Tabelle 3. <i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]</i> <table><tr><th rowspan="2">Event</th><th colspan="2">D-VRd (n = 197)</th><th colspan="2">VRd (n = 195)</th></tr><tr><th>Any grade</th><th>Grade 3 or 4</th><th>Any grade</th><th>Grade 3 or 4</th></tr><tr><td colspan="5">Hematological adverse events, no. (%)</td></tr><tr><td>Neutropenia</td><td>110 (55.8)</td><td>87 (44.2)</td><td>76 (39.0)</td><td>58 (29.7)</td></tr></table>	Event	D-VRd (n = 197)		VRd (n = 195)		Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Hematological adverse events, no. (%)					Neutropenia	110 (55.8)	87 (44.2)	76 (39.0)	58 (29.7)	
Event	D-VRd (n = 197)		VRd (n = 195)																		
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4																	
Hematological adverse events, no. (%)																					
Neutropenia	110 (55.8)	87 (44.2)	76 (39.0)	58 (29.7)																	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Thrombocytopenia	92 (46.7)	56 (28.4)	66 (33.8)	39 (20.0)	
	Anemia	73 (37.1)	26 (13.2)	62 (31.8)	23 (11.8)	
	Lymphopenia	36 (18.3)	24 (12.2)	34 (17.4)	20 (10.3)	
	Nonhematological adverse events, no. (%)					
	Diarrhea	112 (56.9)	24 (12.2)	115 (59.0)	18 (9.2)	
	Peripheral sensory neuropathy	110 (55.8)	16 (8.1)	119 (61.0)	16 (8.2)	
	Peripheral edema	83 (42.1)	4 (2.0)	76 (39.0)	1 (0.5)	
	Constipation	75 (38.1)	4 (2.0)	82 (42.1)	5 (2.6)	
	Insomnia	63 (32.0)	4 (2.0)	63 (32.3)	2 (1.0)	
	Fatigue	63 (32.0)	18 (9.1)	60 (30.8)	16 (8.2)	
	Hypokalemia	58 (29.4)	24 (12.2)	25 (12.8)	12 (6.2)	
	Cataract	55 (27.9)	17 (8.6)	51 (26.2)	17 (8.7)	

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)
	Back pain	55 (27.9)	6 (3.0)	43 (22.1)	6 (3.1)	
	Cough	53 (26.9)	1 (0.5)	38 (19.5)	2 (1.0)	
	Asthenia	51 (25.9)	7 (3.6)	40 (20.5)	5 (2.6)	
	Rash	50 (25.4)	5 (2.5)	48 (24.6)	3 (1.5)	
	Nausea	49 (24.9)	0	48 (24.6)	4 (2.1)	
	Pyrexia	46 (23.4)	2 (1.0)	30 (15.4)	1 (0.5)	
	Arthralgia	45 (22.8)	3 (1.5)	39 (20.0)	0	
	Decreased appetite	42 (21.3)	2 (1.0)	39 (20.0)	5 (2.6)	
	Dizziness	41 (20.8)	1 (0.5)	41 (21.0)	2 (1.0)	
	Infection	181 (91.9)	79 (40.1)	167 (85.6)	62 (31.8)	
	Upper respiratory tract infection	78 (39.6)	1 (0.5)	64 (32.8)	1 (0.5)	
	COVID-19	75 (38.1)	22 (11.2)	48 (24.6)	9 (4.6)	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																									
	<table><tr><td>Pneumonia</td><td>48 (24.4)</td><td>28 (14.2)</td><td>39 (20.0)</td><td>25 (12.8)</td></tr><tr><td>Urinary tract infection</td><td>41 (20.8)</td><td>7 (3.6)</td><td>29 (14.9)</td><td>5 (2.6)</td></tr><tr><td>Second primary malignancy, no. (%)</td><td>15 (7.6)</td><td>N/A</td><td>18 (9.2)</td><td>N/A</td></tr><tr><td>Any injection-related reaction, no. (%)</td><td>7 (3.6)</td><td>1 (0.5)^b</td><td>N/A</td><td>N/A</td></tr></table>	Pneumonia	48 (24.4)	28 (14.2)	39 (20.0)	25 (12.8)	Urinary tract infection	41 (20.8)	7 (3.6)	29 (14.9)	5 (2.6)	Second primary malignancy, no. (%)	15 (7.6)	N/A	18 (9.2)	N/A	Any injection-related reaction, no. (%)	7 (3.6)	1 (0.5) ^b	N/A	N/A					Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
Pneumonia	48 (24.4)	28 (14.2)	39 (20.0)	25 (12.8)																						
Urinary tract infection	41 (20.8)	7 (3.6)	29 (14.9)	5 (2.6)																						
Second primary malignancy, no. (%)	15 (7.6)	N/A	18 (9.2)	N/A																						
Any injection-related reaction, no. (%)	7 (3.6)	1 (0.5) ^b	N/A	N/A																						
	Etwas erhöht waren vor allem die Raten an Neutropenie, Infektionen und Thrombozytopenie. Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei 7,9% im DaraVRd-Arm vs 19,0% im VRd-Arm.																									
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG auf der Basis der institutseigenen Methodik identifiziert weder positive noch negative Effekte für DaraVRd im Vergleich zu VRd.																									

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)
	5. Kombinationstherapie Daratumumab wird in dieser Kombination nicht regelhaft mit ‚neuen‘ Arzneimitteln kombiniert.	
	6. Diskussion Dies ist eine weitere Studie zum Einsatz von Daratumumab in der Erstlinientherapie des MM. In Kombination mit der etablierten Kombination Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason führte Daratumumab zu Steigerung der Rate MRD-negativer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, letztere allerdings nicht signifikant auf dem Niveau von $p=0,0682$. Im Kontext der aktuellen Nutzenbewertung sind insbesondere die folgenden Punkte zu diskutieren <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Formal sind die vom G-BA festgelegte Elemente der ZVT korrekt. Insbesondere enthält sie auch die Kombination Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason, die früher als Standard für diese Indikation empfohlen wurde und deshalb als Vergleichsarm in CEPHEUS dient.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nachdem zwischenzeitlich auch Isatuximab in Kombination mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (IsaVRD) in die Versorgung eingeführt wurde, ist das Portfolio der ZVT noch breiter geworden. Thalidomid wird aufgrund des Risikos für eine therapielimitierende, irreversible periphere Neuropathie nicht empfohlen. In den letzten Jahren sind auch die höheren Kosten von Thalidomid im Vergleich zum generisch verfügbaren Lenalidomid ein Faktor geworden. Konventionell dosiertes Melphalan wird aufgrund des erhöhten Neutropenie-Risikos ebenfalls nicht mehr empfohlen. <u>Endpunkte</u> Kritisch ist die Bewertung der Endpunkte. Aufgrund der deutlich verbesserten Prognose von Pat. mit neu diagnostiziertem MM ist die Gesamtüberlebenszeit inzwischen ein schwieriger Endpunkt geworden. Die Akzeptanz des Endpunktes ‚progressionsfreies Überleben‘ durch die Zulassungsbehörden ermöglicht den Zugang zu neuen, sicheren und wirksamen Arzneimitteln. Die vom pU vorgelegte Berechnung der Gesamtüberlebenszeit ohne COVID-19-assoziierte Todesfälle halten wir für nicht korrekt, da Daratumumab als wesentliche Nebenwirkungen eine Neutropenie und Infektneigung macht. Von besonderer, klinischer Relevanz ist aktuell die MRD-Rate. Sie ist ein gut standardisierter Parameter der Wirksamkeit geworden. Darüber hinaus hat sie sich jetzt auch zu einem Instrument der Therapiesteuerung entwickelt. Bei Pat. mit stabiler MRD-	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate war primärer Endpunkt der Studie CEPHEUS und wurde definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die nach der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen. Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da es sich

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)
	Negativität ist ein Stopp der Erhaltungstherapie möglich – ohne Einbußen der Langzeitwirksamkeit der eingesetzten Arzneimittel. <u>Vergleich mit anderen Therapieregimen</u> In der Versorgung 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 [8]. Die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason ist rasch zu einem der neuen Standards in der initialen Therapie von Pat. mit behandlungspflichtigem MM geworden, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind.	um einen relevanten Prognosefaktor handeln kann, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt. Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

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. Usmani SZ, Facon T, Hungria V et al.: Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. Nat Med 31:1195-1202, 2025. DOI: [10.1038/s41591-024-03485-7](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03485-7)
8. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP et al.: Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 391:1597-1609, 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 12. Januar 2026
von 14.14 Uhr bis 14.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Huschens

Frau Baumgartner

Herr Brand-Weiner

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Weisel

Herr Prof. Dr. Scheid

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

Herr Prof. Dr. Einsele

Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldeter Teilnehmender der **German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

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

Frau Dr. Bülbül

Frau Phung

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Auerbach

Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Krammer

Frau Dr. Kiewitz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Ködel

Frau Dr. Floßmann

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

Frau Pedretti

Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Blaurock

Herr Dr. Kaulfuss

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:14 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist eine Minute vor der Zeit, aber ich glaube, ich kann schon mit den Präluminarien beginnen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich wünsche Ihnen noch ein gutes neues Jahr. Das kann man zwei Wochen nach Jahresbeginn noch sagen. Wir beginnen jetzt als Teil einer Bündelung mit Daratumumab, die erste mit dem Dossier 1241, neues Anwendungsgebiet, jetzt hier Multiples Myelom, neu diagnostiziert für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, Einsatz in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November 2025. Hierzu haben wir Stellungnahmen erhalten von Johnson & Johnson, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der German-speaking Myeloma Multicenter Group in einer gemeinsamen Stellungnahme, von Sanofi-Aventis Deutschland, Lilly Deutschland, GlaxoSmithKline, Amgen, Bristol-Myers Squibb und Pfizer als weiteren pharmazeutischen Unternehmer sowie 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 Baumgartner und Herr Brand-Weiner, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann – er ist noch unterwegs –, Frau Professor Dr. Weisel und Herr Professor Dr. Scheid, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Einsele – er fehlt – und Herr Professor Dr. Knop, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr Professor Dr. Goldschmidt, für Sanofi-Aventis Deutschland Frau Dr. Bülbül und Frau Phung, für Lilly Deutschland Herr Auerbach und Herr Dr. Menzler, für GlaxoSmithKline Herr Krammer und Frau Dr. Kiewitz, für Amgen Frau Ködel und Frau Dr. Floßmann, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau MacDonald, für Pfizer Pharma Frau Blaurock und Herr Dr. Kaulfuss sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage- und Antwort-Runde ein. Herr Dr. Sindern, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herrn! Wir bedanken uns für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Bevor ich auf die aus unserer Sicht wichtigsten Punkte komme, stelle ich uns kurz vor: Zuständig für das Dossier sind Frau Dr. Susanne Huschens und Herr Patrick Brand-Weiner, aus der Abteilung Medizin ist Frau Vanessa Baumgartner da. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung bei Johnson & Johnson.

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben vor kurzer Zeit die Diagnose Multiples Myelom erhalten, und es wurde festgestellt, dass keine Eignung für eine Stammzelltransplantation gegeben ist. Mit der Diagnose befinden sich die Patienten in einer palliativen Therapiesituation, aber man weiß heute, dass in vielen Fällen ein langanhaltendes und tiefes Ansprechen erreicht werden kann. Die Patienten sind dann abgesehen von irreversiblen Endorganschäden in einem Zustand ohne die sichtbaren Anzeichen und ohne die klinische Symptomatik der Erkrankung. Das weitere Voranschreiten von Endorganschäden kann angehalten werden. In der Literatur wird dieser Zustand als „funktionelle Heilung“ bezeichnet, was unter einer Dauertherapie das derzeit bestmögliche Therapieergebnis darstellt.

Das Therapieziel der Langzeitremission ist leitlinienkonform. Die S3-Leitlinie klassifiziert das Fortschreiten der Tumorentwicklung nach vorheriger kompletter Remission als Rezidiv und grenzt es so von der Progression als Fortschreiten der Erkrankung nach einem geringeren Ansprechen ab. Mit der Erstlinientherapie wird zumindest für Patientinnen und Patienten mit einem Standardrisiko dieses Therapieziel der Langzeitremission verfolgt.

In der Studie CEPHEUS wird diese Langzeitremission über den Endpunkt der über drei Jahre anhaltenden MRD-Negativität gemessen. Die Operationalisierung des Endpunkts umfasst neben der anhaltenden MRD-Negativität das gleichzeitige Vorliegen eines kompletten Ansprechens oder besser. Damit erfasst der Endpunkt genau den Zustand, in dem keine Anzeichen einer andauernden Tumoraktivität nachweisbar sind, der zuvor als „funktionelle Heilung“ beschrieben wurde. In dieser Operationalisierung als über drei Jahre anhaltende MRD-Negativität bei gleichzeitigem komplettem Ansprechen oder besser wird der Endpunkt erstmals in einer Nutzenbewertung in diesem Anwendungsgebiet vorgelegt.

Das Ende der Langzeitremission ist aus unserer Sicht unmittelbar patientenrelevant. Mit dem Verlust der MRD-Negativität oder einem geringeren als kompletten Ansprechen und der somit nachweisbar wiederkehrenden Tumoraktivität endet für die Patienten der Zustand der funktionellen Heilung. Unter der Kombination mit Daratumumab erreicht in der Studie CEPHEUS ein Drittel der Patienten die über drei Jahre anhaltende MRD-Negativität bei gleichzeitigem komplettem Ansprechen oder besser. Es sind im Daratumumab-Arm fast doppelt so viele Patienten wie im Kontrollarm.

Konsistent zu den signifikanten Vorteilen in der Langzeitremission zeigt sich ein Vorteil in den PRO. Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme aufgrund der Anmerkung in der Nutzenbewertung die Ergebnisse zur dauerhaften und bestätigten dauerhaften Verschlechterung für die Messung des Gesundheitszustandes mit der visuellen Analogskala des Instruments EQ-5D nachgereicht. Es zeigen sich in der dauerhaften und der bestätigten dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 Punkte sowohl für den zweiten Datenschnitt als auch den mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten finalen Datenschnitt statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Kombination mit Daratumumab. Man kann den Kaplan-Meier-Kurven entnehmen, dass sich die Kurven bereits früh im Verlauf der Behandlung trennen. Das Risiko, eine dauerhafte oder bestätigte dauerhafte Verschlechterung in der EQ-5D VAS zu erleiden, wird unter Daratumumab mehr als halbiert.

Da ich die beiden Datenschnitte genannt habe, will ich kurz auf den finalen Datenschnitt eingehen, den wir mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben und der nach Dossiererstellung verfügbar wurde. Die Studiendauer wurde im ursprünglichen Protokoll auf fünf Jahre nach letzter Randomisierung festgelegt. Mit dem Amendment 6 zum Studienprotokoll vom 14. März 2024 wurde die Dauer auf maximal sieben Jahre erhöht, um zusätzliche Daten aus der längeren Nachbeobachtung für etwaige Fragen der Zulassungsbehörden, unter anderem bezüglich der COVID-19-Fälle in der Studie, zu sammeln. Es wurde in dem Amendment auch festgelegt, dass der Studienzeitraum verkürzt werden kann. Mit der EC decision im April 2025 war der Zulassungsprozess abgeschlossen, und der finale Datenschnitt wurde auf den 8. Oktober 2025 datiert, was genau sechs Jahre nach Einschluss des letzten Patienten am 7. Oktober 2019 liegt.

Wie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt, werden die signifikanten Vorteile im zweiten Datenschnitt durch den finalen Datenschnitt bestätigt.

In der Studie CEPHEUS zeigt sich auch ein signifikanter Vorteil in der Verträglichkeit, genau im Endpunkt Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von UE. Der Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von UE dokumentiert derart gravierende Nebenwirkungen, dass Arzt und Patient die Entscheidung zum Abbruch der gesamten Therapie treffen. Der Grund für ein Ereignis in dem Endpunkt liegt definitionsgemäß in der Verträglichkeit, aber die Folgen können sich auch in der Wirksamkeit niederschlagen, wenn durch den vollständigen Abbruch der Therapie zum Beispiel die Zeit der Remission frühzeitig endet.

In diesem Endpunkt Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von UE zeigt sich ein signifikanter Vorteil der Kombination mit Daratumumab. Während etwa 10 Prozent der Patienten die gesamte Kombination mit Daratumumab abbrechen, ist es im Kontrollarm fast ein Viertel der Patienten.

Der Endpunkt Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von UE ist ebenso patientenrelevant wie der Endpunkt Therapieabbruch mindestens einer Komponente aufgrund von UE, aber er dokumentiert einen anderen Sachverhalt; denn während nach dem Abbruch von mindestens einer Komponente bei Mehrfachkombinationen immer noch eine wirksame Therapiekombination verbleiben kann, bedeutet das Absetzen aller Therapiekomponenten den Verlust einer wirksamen Therapie. Beide Endpunkte lassen sich für die Nutzenbewertung interpretieren. Der signifikante und patientenrelevante Vorteil durch die Kombination mit Daratumumab im Endpunkt Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von UE darf aus unserer Sicht nicht unberücksichtigt bleiben.

Zusammenfassend liegen damit signifikante und patientenrelevante Vorteile in der Verträglichkeit und der Wirksamkeit vor. Der Zusatznutzen durch Daratumumab zeigt sich in einem signifikant höheren Anteil an Patienten in Langzeitremission und einer signifikant späteren Verschlechterung des Gesundheitszustands. – Vielen Dank!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Die erste Frage, die ich an Sie gehabt hätte, ist damit erledigt. Dieser finale Datenschnitt zum 8. Oktober 2025 wurde, wenn ich das richtig verstanden habe, zuletzt von den Regulatoren in Abweichung von der maximal längstmöglichen Studiendauer auf sieben Jahre wegen der Covid-Ereignisse, dann wieder auf sechs Jahre festgesetzt. Habe ich das so richtig verstanden?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Die Entscheidung für den Clinical-Cut-Off-Date haben wir getroffen. Es ist exakt sechs Jahre nach – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das war die ursprüngliche Festlegung. Danke. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Sie haben, Herr Sindern, mehrfach auf die Bedeutung des Endpunkts MRD-Rate verwiesen. Die Kliniker sehen in ihren Stellungnahmen die klinische Relevanz und Bedeutung dieses Parameters als Therapiesteuerungsinstrument, das möglicherweise ermöglicht oder Entscheidungen darüber ermöglicht, ob Erhaltungstherapie abgesetzt werden kann oder nicht. Das ist das, was wir in vielen Therapiebereichen schmerzlich vermissen, dass man keine klaren Kriterien hat. Wir haben des Öfteren über die Bedeutung der MRD-Negativität gesprochen. Aber mir liegt sehr daran, dass Sie, also die Kliniker, uns dazu noch einmal ausführen könnten, auch in Bezug auf die hier vorliegenden Studienergebnisse zur MRD-Rate. Das wäre wichtig, um die Frage diskutieren zu können, welche Bedeutung dieser primäre Endpunkt MRD-Negativität hier in dieser Studie hat. Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Letztlich machen wir bei der Myelom-Erkrankung einen Prozess durch, dass wir die unheilbare Erkrankung gerade kontinuierlich in eine funktionelle Heilung, respektive Heilung überführen. Das verlangt von uns allen ein gewisses Umdenken, um das Ganze auch – in Anführungsstrichen – „vernünftig zu begleiten“. Sie haben es angesprochen, dann kommt man zu dem Thema Absetzen oder Therapiesteuerung.

Wir wissen, dass die MRD-negative Remission für uns im Moment zumindest das wichtigste Instrument ist, Aussagen zu treffen, dass sich eine MRD-negative Remission, insbesondere wenn sie gehalten wird, in ein verbessertes progressionsfreies und Gesamtüberleben umsetzt. Das kann, wenn sie gehalten wird, perspektivisch oder jetzt schon in der Zulassung, in der Erstlinie bei transplantierbaren Patienten dazu führen, dass man auch einmal ein Medikament wegnimmt.

Für die Patientinnen und Patienten ist das in so einer laufenden Studie, die noch keine Steuerung erlaubt, hochrelevant; denn wenn man einen Patienten hat, der MRD-negativ ist und bestenfalls das auch noch erhalten hat, und der hat zum Beispiel eine Unverträglichkeit oder es kommt eine Komplikation dazu, bei der man Behandlungen pausieren oder absetzen muss, gerade bei älteren Patientinnen und Patienten kann auch eine andere Komorbidität plötzlich in den Vordergrund treten, dann kann man wesentlich besser entscheiden, wenn man weiß, ob der Patient MRD-negativ oder MRD-positiv ist.

Das heißt, in dieser Studie würde ich sagen, zwei ganz wichtige Dinge: Das eine ist, wenn man die MRD-negative Remission signifikant erfüllt, dann weiß man, das ist die imminente Voraussetzung dafür, dass der Patient eine funktionelle Heilung erreichen kann. Anders geht es nicht. Wenn man nicht MRD-negativ wird, wird das nicht passieren. Das Zweite ist, es erlaubt einem eine Behandlungssteuerung, die dem Patienten und möglichen Nebenwirkungen in der Risikonutzenanalyse, es ist immer eine Risikonutzenanalyse, besser und gezielter gerecht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Gibt es weitere Anmerkungen der Kliniker, oder teilen Sie die Einschätzungen von Frau Professor Weisel? – Ich sehe keine Wortmeldungen anderer Experten, dann gehe ich von einem Konsens aus. Gibt es Fragen der Bänke, der Patientenvertretung, sonstiger Interessierter? – Frau Wernecke vom GKV-SV, bitte.

Frau Wernecke: Ich habe eine Frage an die Kliniker, weil es in der IQWiG-Nutzenbewertung um die Folgetherapien ging. Was sind nach ihrer Einschätzung adäquate Folgetherapien nach der Erstlinientherapie mit der Vierfachkombination Dara-VRd bzw. nach der Dreifachkombi VRd? Was ist der Versorgungsstandard in Deutschland?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wernecke. – Wer möchte dazu antworten? – Herr Scheid und Herr Knop. Herr Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich glaube, die CD38-Antikörper sind so wichtig in der Myelomtherapie, dass die Patienten, die in der Erstlinie noch keine bekommen haben, dann in der Zweitlinie dafür sehr gut geeignet sind. Es gibt eine sehr gute Möglichkeit, mit Kombination mit Carfilzomib zum Beispiel und einem CD38-Antikörper weiter zu behandeln. Bei den Patienten, die die Vierfachkombinationen hatten, ist das nicht ein guter Weg, weil wir die CD38-Antikörper schon benutzt haben. Das wäre aus heutiger Sicht ein sehr guter Kandidat für eine CAR-T-Zellbehandlung. Wir haben für beide Arme heute sehr wirksame Folgekonzepte, aber würden es bevorzugen, die Patienten möglichst lange in Remissionen zu behalten und deshalb die wirksamere Therapie mit der längeren Remissionsdauer bevorzugen und nicht mit Blick auf die Zweitlinienbehandlung, die Erstlinientherapie zu deeskalieren.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Zustimmung zu Christoph Scheid in weiten Bereichen. Ein Aspekt, den man vielleicht noch erwähnen kann, ist: Es werden nicht alle Patientinnen und Patienten in der Vierfachkombination den Anti-CD38-Antikörper bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression bekommen haben oder bekommen können. Von daher stellt sich durchaus auch die Frage der Reexposition. Wir wissen, dass circa nach dreieinhalb bis vier Monaten eine CD38-Expression, auch wenn sie vorher herunterreguliert war, wieder auftreten kann. Das heißt, auch da wird es eine Subgruppe von Patientinnen und Patienten geben, die vielleicht von den Begleiterkrankungen her für eine CAR-T-Zelltherapie als nicht fit genug erachtet werden, denen man durchaus in einer anderen Mischung den oder einen Anti-CD38-Antikörper noch einmal mit Therapieerfolg geben kann.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Noch als Ergänzung: Wir wissen gerade von älteren Patientinnen und Patienten, und da gibt es auch publizierte Daten, dass wir einen erheblichen Anteil haben, der die zweite Linie nicht mehr erreicht. Man geht von etwa einem guten Drittel der Patientinnen und Patienten aus. Das sagt und bestätigt uns immer, dass gerade bei der älteren Patientengruppe gilt, was man vorne nicht macht, kann man bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nie wieder aufholen. Ich glaube, das ist noch ganz wichtig.

Das andere: Bei Vierfachtherapie stellt sich in der zweiten Linie generell die Frage, Herr Scheid hat es schon angesprochen, gegen BCMA-gerichtete Therapie. Das ist die CAR-T-Zelltherapie. Oder wir haben zugelassen, wenn auch noch nicht verfügbar, die Antikörper-Drug-Konjugat-Triplets. Das wäre zum Beispiel für gebrechlichere oder komorbide Patientinnen und Patienten auch eine Behandlungsmöglichkeit. Oder wir erwarten noch andere gegen BCMA-gerichtete Strategien in der zweiten Linie.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich wollte unterstreichen, dass die Myelom-Patienten im Median 70, 72 Jahre alt sind. Wir reden hier über PFS-Raten von 7, 8, 9 Jahren. Das ist für mich eine wichtige Änderung der Sichtweise auf die Krankheit; denn die Lebenserwartung geht auf das 80. Jahr. Wenn jemand 72 ist und 8 Jahre Remission, dann ist das eine Neuerung für mich, wo ein Teil der Patienten nicht mehr eine Rezidivtherapie erleben wird, weil er vielleicht eine andere Krankheit hat. Für mich ist das eine wesentliche Verbesserung der Therapieoption in der Frontline-Therapie. Ansonsten schließe ich mich den Vorrednern hinsichtlich der Bedeutung für MRD und auch für die Zukunft an, dass wir besser lernen müssen, diese Therapien zu steuern. Dazu gehören MRD und die Bildgebung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Goldschmidt. – Frau Wernecke, ist Ihre Frage beantwortet oder haben Sie eine weitere Frage?

Frau Wernecke: Danke, die Frage zu den Folgetherapien ist beantwortet. Ich habe noch eine weitere Frage, es sei denn Frau Pitura wollte auch zu den Folgetherapien nachfragen. Nein, sie schüttelt den Kopf. Gut, dann fange ich mit meiner nächsten Frage an. Wir haben in der Stellungnahme den finalen Datenschnitt bekommen und sehen im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt einen Vorteil im EQ-5D VAS, den wir vorher nicht gesehen haben. Ich möchte gerne die Kliniker um ihre Einschätzung bitten, ob sie eine Idee haben, warum dieser Vorteil erst so spät auftritt, warum der sich erst in diesem späten Datenschnitt zeigt, ob es eine Idee gibt, wie das zustande kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte darauf antworten? – Frau Dr. Huschens vom pU hat sich gemeldet. Bitte schön.

Frau Dr. Huschens (Johnson & Johnson): Ich bin kein Kliniker, sondern vor allem pharmazeutisches Unternehmen, würde aber gerne richtigstellen, dass wir die Vorteile im EQ-5D in der dauerhaften und bestätigten dauerhaften Verschlechterung auch schon im zweiten Datenschnitt sehen. Das haben wir auch mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Das war nicht im Dossier, aber in der Stellungnahme. Das gilt praktisch für beide Datenschnitte.

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

Frau Wernecke: Entschuldigung, da muss ich mich entschuldigen. Dann habe ich das übersehen. Das schaue ich mir das noch einmal genau an. Ich habe noch eine letzte, kurze Frage an die Kliniker. Mir genügt eine kurze Einschätzung zum Anteil der Patienten über 70 Jahre in Deutschland, die noch eine Stammzelltransplantation bekommen. Gibt es da eine Zahl? Wie viele sind das ungefähr?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ganz wenige, aufgrund der guten Behandlungsmöglichkeiten und der Evidenz, die wir durch die Studien haben. Wir haben wenig Evidenz über die Stammzelltransplantation in der Ära der Quadruplets über 70. Ich würde sagen, aber die Bitte an alle Kolleginnen und Kollegen, mich zu korrigieren, unter 10 Prozent. Aber ich weiß es nicht. Also ich würde sagen, deutlich unter 10 Prozent.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Wir stellen seit fünf Jahren keine Indikation mehr für Patienten über dem 70. Lebensjahr, also null Patienten bei uns am Zentrum. Es gibt Daten, dass wir das früher bis zum 75. Lebensjahr gemacht haben. Aber da waren die Vortherapien oder Begleittherapien wesentlich schwächer. Botschaft von mir für Heidelberg: die letzten fünf Jahre null Patienten über 70.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte ergänzen, dass nicht nur wir Kliniker bei den älteren Patienten skeptisch sind, sondern auch die Patienten selbst sehr oft kritisch nachfragen, ob die Hochdosistherapie notwendig ist mit Blick auf die sehr guten Wirksamkeitsdaten, die wir aus Nicht-Hochdosistherapie-Konzepten sehen. Da ist, glaube ich, auch ein Umdenken auf Patientenseite im Gange.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wernecke, reicht das?

Frau Wernecke: Vielen Dank.

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

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer und betrifft den EQ-5D VAS, der gerade angesprochen wurde bzw. die patientenberichteten Endpunkte im Allgemeinen. Sie haben mit der Stellungnahme weitere Operationalisierungen für den EQ-5D VAS vorgelegt. Nun liegen verschiedene Operationalisierungen vor. Für den EQ-5D VAS ist auch die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, dauerhaften Verschlechterung und bestätigten dauerhaften Verschlechterung eingereicht worden, für die Instrumente des EORTC die Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Ich wollte nach der Rationale für die unterschiedlichen Operationalisierungen fragen. Können Sie zusammenfassen, warum Sie welche Operationalisierung gewählt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Huschens, bitte.

Frau Dr. Huschens (Johnson & Johnson): Kurz zur Einordnung: Wir haben im Dossier für alle patientenberichteten Endpunkte die Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt. Das galt sowohl für die EQ-5D VAS- als auch für die EORTC-Instrumente. Wir haben das deshalb gemacht, weil die Beobachtungsdauern für den EORTC zwischen den beiden Armen unterschiedlich sind. Für den EQ-5D ist das nicht der Fall. Wir haben es aber im Dossier aus Einheitlichkeitsgründen entsprechend so dargestellt.

Mit der schriftlichen Stellungnahme haben wir für den EQ-5D VAS, wo, wie gesagt, die beiden Beobachtungsdauern in beiden Armen einheitlich waren, die dauerhafte und bestätigte dauerhafte Verschlechterung dargestellt. Für den EORTC blieben die Beobachtungsdauern nach wie vor unterschiedlich, sodass wir für die EORTC-Items und -Skalen keine dauerhafte und bestätigte dauerhafte Verschlechterung dargestellt haben. Nur für den Endpunkt, bei dem die Beobachtungsdauern in beiden Datenschnitten, zweiter Datenschnitt und finaler Datenschnitt, einheitlich gleich waren, haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme die dauerhafte und bestätigte dauerhafte Verschlechterung dargestellt und sehen entsprechend in beiden Datenschnitten die statistische Signifikanz.

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

Frau Pitura: Das ist nachvollziehbar. Danke schön.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zum Nebenwirkungsprofil. Im Daratumumab-Arm waren die schweren unerwünschten Ereignisse etwas häufiger. Wie schätzen die Kliniker das ein?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ich denke, das ist weitgehend vernachlässigbar. Wir wissen in allen Studien, dass es bei der Anti-CD38-Zugabe eine etwas höhere Rate an Infektionen gibt. Andererseits muss man sagen, die Patienten sind immer viel länger unter der Therapie und haben einen Winter zum Beispiel mehr Zeit, um eine Infektion anzusammeln. Für uns Kliniker spielt das im Alltag, würde ich sagen, eine wirklich vernachlässigbare Rolle.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Wir wissen, dass die Antikörper sehr wenig Toxizität zu den Regimen addieren, die wir einsetzen. Das erlaubt die Möglichkeit, die toxischeren Substanzen in diesen Vierfachkombinationen zu reduzieren. Das machen wir in der Regel auch. Das heißt, die Vierfachkombination erlaubt uns, den Antikörper in voller Dosis beizubehalten und andere Medikamente wie Dexamethason anzupassen und damit sicherlich auch im Verlauf die Verträglichkeit der Therapie deutlich zu verbessern.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Inhaltlich ist alles gesagt. Vielleicht nur kurz, um es noch einmal in Worte zu fassen: Die zusätzliche Toxizität, die vom Antikörper kommt, kennen wir. Zweitens sind es keine kumulativen Toxizitäten. Das heißt, das, was man von früheren Regimen bzw. Kombinationen kennt, dass Nebenwirkungen auftreten, die die Patientinnen und Patienten nie mehr losbekommen, ist dabei definitiv nicht der Fall. Es gibt gute Mitigierungsstrategien, sodass die zusätzliche Gabe des Anti-CD38-Antikörpers keine große Herausforderung mehr darstellt.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Die Therapie des Myeloms ist sehr erfolgreich geworden. Trotzdem bleibt die Infektionsgefahr für Patienten bestehen. Wir arbeiten mit der pharmazeutischen Industrie, mit der Academia, sehr intensiv, die Supportivtherapien zu standardisieren. Wir haben Erfolge erreicht, dass die Therapien besser vertragen werden und bessere Prophylaxen sind. Was will ich damit zum Ausdruck bringen? Die ärztliche Aufklärung des Patienten ist ganz wichtig und in der Zusammenarbeit mit verschiedenen Institutionen oder auch mit der Industrie bessere Prophylaxen zu standardisieren und der breiten Myelomsituation zugänglich zu machen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. Ich habe eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Auch hier die Frage: Es gibt zwei Anti-CD38-Antikörper in Kombination mit VRd. Was ist aus Ihrer Sicht vorzugswürdig? Wenn ja, was sind die Kriterien? Wonach wird entschieden?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Frau Holtkamp stellt die Gretchen-Frage. Im Grunde gibt es keinen randomisierten Vergleich gegeneinander. Von der reinen Biologie, vom wissenschaftlichen Hintergrund, kann man keine relevanten Effektivitäts- oder Toxizitätsunterschiede feststellen. Letztlich darf zum Glück jeder entscheiden, welchen er wählt. Der einzige Unterschied, der manchmal relevant ist, ist, dass es für Daratumumab eine subkutane Verabreichungsmöglichkeit gibt und für Isatuximab – in Klammern – (noch) nicht. Wenn zum Beispiel Patientinnen und Patienten ein Volumen über die Vene schlecht vertragen, weil sie herzinsuffizient sind oder aus anderen Gründen, dann kann es wertvoll sein, eine subkutane Formulierung zu nehmen. Es kann aber auch manchmal Gründe für etwas Intravenöses geben. Ich würde sagen, das kann man ganz frei entscheiden. Es sind zwei gleichwertige Antikörper, die wir hier vorliegen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. Sie haben jetzt das gesagt, was in der vorherigen Anhörung, in der Sie nicht dabei waren, auch gesagt worden ist. Das spricht dafür, dass es eine gewisse Richtigkeit hat. Herr Goldschmidt und Herr Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich stimme Frau Weisel vollkommen zu. Ich wollte noch bekanntgeben, dass wir gerade eine Studie beendet haben, der letzte Patient ist aus der Studie heraus, in der die subkutane Gabe für Isatuximab geprüft wird. Die DSMB-Daten sind positiv für den Vergleich subkutan versus i.v. Insofern an die beiden Studiengruppen DSMM und GMMG Dank, dass 514 Patienten dort prospektiv randomisiert behandelt worden sind.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Vielleicht eine kurze Ergänzung: Es gibt zwei Zulassungen, die eine mit dem jetzt diskutierten, die andere mit dem vorhin diskutierten Anti-CD38-Antikörper. Wenn man schaut, die Einschlusskriterien sind nicht gleich. Die Ergebnisse liegen relativ Kopf an Kopf, sodass man sagen muss, es gibt sicherlich gute Gründe, noch eher auch ältere Patientinnen und Patienten mit einer geringeren gesundheitlichen Fitness zu behandeln, was die andere Studie gezeigt hat. Wie gesagt, die Ergebnisse sind am Ende wirklich ein Kopf-an-Kopf-Rennen. Man kann gut begründen, dass man nicht zu defensiv sein sollte, auch in älteren und komorbiden Gruppen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Knop. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Herr Sindern, ich gebe Ihnen die Möglichkeit für ein Resümee. Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank. Ich fasse gerne zusammen: Wir haben gehört, dass eine Langzeitremission bzw. eine MRD-Negativität-gesteuerte Remission angestrebt werden kann, dass MRD-Negativität das Ziel ist. Mit der Studie CEPHEUS haben wir in dem Endpunkt, den wir ausgewertet haben, nicht nur die MRD-Negativität, sondern die über drei Jahre anhaltende MRD-Negativität bei gleichzeitig mindestens komplettem Ansprechen vorgelegt. Dieser Endpunkt misst gewissermaßen die Langzeitremission. Unter der Kombination mit Daratumumab erreicht in der Studie ein Drittel der Patienten diese über drei Jahre anhaltende MRD-Negativität. Das sind im Daratumumab-Arm fast doppelt so viele Patienten wie im Kontrollarm.

Es zeigen sich auch in der dauerhaften und der bestätigten dauerhaften Verschlechterung von mindestens 15 Punkten statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Kombination mit Daratumumab. Das gilt in beiden Datenschnitten, die hier vorliegen. Man kann auch der Kaplan-Meier-Kurve entnehmen, dass sich die Kurven bereits früh im Behandlungsverlauf trennen.

Das Risiko, eine dauerhafte oder bestätigte dauerhafte Verschlechterung in der EQ-5D VAS zu erleiden, wird unter Daratumumab mehr als halbiert. Wir haben über die Verträglichkeit gesprochen. Hervorheben möchte ich den Vorteil im Endpunkt Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von Nebenwirkungen. Während es unter Daratumumab 10 Prozent der Patienten sind, die die gesamte Therapie abbrechen, ist es im Kontrollarm fast ein Viertel. Dieser Endpunkt ist interpretierbar, er ist patientenrelevant und sollte daher aus unserer Sicht ebenfalls berücksichtigt werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten. Wir werden das diskutieren. An der Stelle kann ich diese Anhörung beenden, verabschiede mich von denjenigen, die uns verlassen und wünsche ihnen einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:52 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: 2025-B-069-z Daratumumab

Stand: April 2025

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

Daratumumab [neu diagnostiziertes Multiples Myelom]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

nicht-transplantable Personen:

Nicht angezeigt

transplantable Personen:

- Autologe Stammzelltransplantation
- Allogene Stammzelltransplantation

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

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

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

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use):

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

**Daratumumab
[neu diagnostiziertes Multiples Myelom]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

für transplantable Personen:

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 27. Februar 2025)

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

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

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. [...] in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. [...] in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Revlimid als Kombinationstherapie mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom, die nicht transplantierbar sind.
Isatuximab L01FC02 Sarclisa	SARCLISA ist indiziert: [...] in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Thalidomid L04AX02 Thalidomide Celgene	Thalidomide Celgene in Kombination mit Melfalan 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.
Immunstimulanzien	
Interferon alfa- 2b ¹ L03A B05 IntronA	Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT® (generisch)	Onkologie: - Palliativtherapie maligner Tumoren - Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin®H (generisch)	Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin® (generisch)	Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen

¹ Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
--	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-069z (Daratumumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 Cochrane Reviews	6
3.2 Systematische Reviews	9
3.3 Leitlinien	27
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	42
Referenzen	44

Abkürzungsverzeichnis

ASCT	autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	Complete response
CRD	Cyclophosphamid, Revlimid [Lenalidomid], Dexamethason
CrI	credibility interval
CTD	Cyclophosphamid, Thalidomid, Dexamethason
Dara-RD	Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason
Dara-VMP	Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednison
DBI	Daratumumab-based induction therapy
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
NTEM	non-transplant eligible MM
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-free survival
PI	proteasome inhibitor
RD	Lenalidomid plus Dexamethason
RR	Relatives Risiko
sCR	very stringent complete response

SDT	standard- dose therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEMM	transplant eligible MM
TRIP	Turn Research into Practice Database
VMP+D	Bortezomib, Melphalan, Prednison + Daratumumab
VRD	Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason
VTD	Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason
VTMP	Bortezomib, Thalidomid, Melphalan, Prednison
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom.

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.

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

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Langer P et al., 2024 [4].

Daratumumab and antineoplastic therapy versus antineoplastic therapy only for adults with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for transplant.

Fragestellung

To determine the benefits and harms of daratumumab in addition to antineoplastic therapy compared to antineoplastic therapy only for adults with newly diagnosed MM who are ineligible for transplant.

Methodik

Population:

- newly diagnosed multiple myeloma who were not candidates for high dose chemotherapy with stem cell transplantation.

Intervention:

- daratumumab added to antineoplastic therapy versus the in adult participants with a confirmed diagnosis of

Komparator:

- same antineoplastic therapy alone

Endpunkte:

- OS, PFS, QoL, safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, EU Clinical Trials Register, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, and conference proceedings from 2010 to September 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 open-label, two-armed randomised controlled trials involving a total of 1783 participants

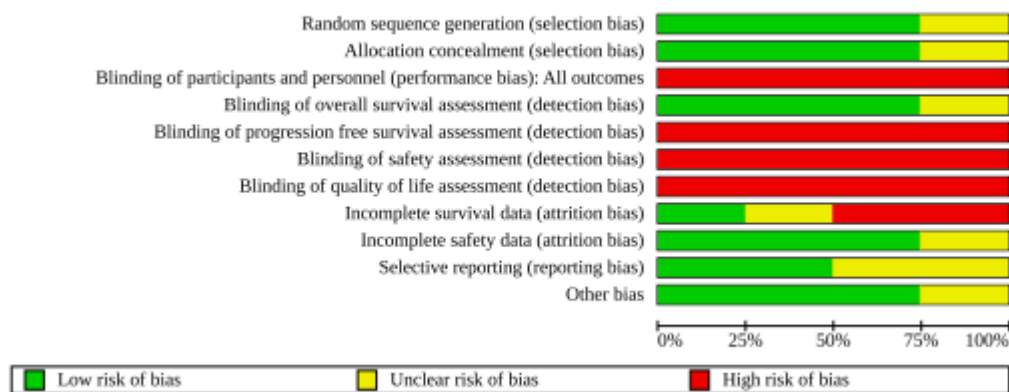
Charakteristika der Population/Studien:

- The ALCYONE, MAIA, and OCTANS trials were multicentre trials conducted worldwide in middle- and high-income countries. The AMaRC 03-16 trial was conducted in one high-income country, Australia. The mean age of participants was 69 to 74 years, and the proportion of female participants was between 40% and 54%
- All trials evaluated antineoplastic therapies with or without daratumumab. In the ALCYONE and OCTANS trials, daratumumab was combined with bortezomib and melphalan-prednisone. In the AMaRC 03-16 study, it was combined with bortezomib,

cyclophosphamide, and dexamethasone, and in the MAIA study, it was combined with lenalidomide and dexamethasone

Qualität der Studien:

Figure 3. Risk of bias - summary plot.



Studienergebnisse:

- **Overall survival:** Treatment with daratumumab probably increases overall survival when compared to the same treatment without daratumumab (hazard ratio (HR) 0.64, 95% confidence interval (CI) 0.53 to 0.76, 2 studies, 1443 participants, moderate-certainty evidence). After a follow-up period of 36 months, 695 per 1000 participants survived in the control group, whereas 792 per 1000 participants survived in the daratumumab group (95% CI 758 to 825).
- **Progression-free survival:** Treatment with daratumumab probably increases progression-free survival when compared to treatment without daratumumab (HR 0.48, 95% CI 0.39 to 0.58, 3 studies, 1663 participants, moderate-certainty evidence). After a follow-up period of 24 months, progression-free survival was reached in 494 per 1000 participants in the control group versus 713 per 1000 participants in the daratumumab group (95% CI 664 to 760).
- **Quality of life:** Treatment with daratumumab may result in a very small increase in quality of life after 12 months, evaluated on the EORTC QLQ-C30 global health status scale (GHS), when compared to treatment without daratumumab (mean difference 2.19, 95% CI -0.13 to 4.51, 3 studies, 1096 participants, low-certainty evidence). The scale is from 0 to 100, with a higher value indicating a better quality of life.
- **On-study mortality:** Treatment with daratumumab probably decreases on-study mortality when compared to treatment without daratumumab (risk ratio (RR) 0.72, 95% CI 0.62 to 0.83, 3 studies, 1644 participants, moderate-certainty evidence). After the longest follow-up available (12 to 72 months), 366 per 1000 participants in the control group and 264 per 1000 participants in the daratumumab group died (95% CI 227 to 304).
- **Serious adverse events:** Treatment with daratumumab probably increases serious adverse events when compared to treatment without daratumumab (RR 1.18, 95% CI 1.02 to 1.37, 3 studies, 1644 participants, moderate-certainty evidence). After the longest follow-up available (12 to 72 months), 505 per 1000 participants in the control group versus 596 per 1000 participants in the daratumumab group experienced serious adverse events (95% CI 515 to 692).
- **Adverse events (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade $\geq$ 3):** Treatment with daratumumab probably results in little to no difference in adverse

events (CTCAE grade ≥ 3) when compared to treatment without daratumumab (RR 1.01, 95% CI 0.99 to 1.02, 3 studies, 1644 participants, moderate-certainty evidence). After the longest follow-up available (12 to 72 months), 953 per 1000 participants in the control group versus 963 per 1000 participants in the daratumumab group experienced adverse events (CTCAE grade ≥ 3) (95% CI 943 to 972).

- **Treatment with daratumumab probably increases the risk of infections (CTCAE grade ≥ 3):** when compared to treatment without daratumumab (RR 1.52, 95% CI 1.30 to 1.78, 3 studies, 1644 participants, moderate-certainty evidence). After the longest follow-up available (12 to 72 months), 224 per 1000 participants in the control group versus 340 per 1000 participants in the daratumumab group experienced infections (CTCAE grade ≥ 3) (95% CI 291 to 399).

Fazit der Autoren

In summary, all systematic reviews have in common an improved efficacy of daratumumab-based treatments compared with standard-of-care treatments without daratumumab. Treatment effects on adverse events as well as on quality of life were not studied and answered as thoroughly as in our review.

3.2 Systematische Reviews

Wang YC et al., 2025 [11].

Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systemic review and meta-analysis.

Fragestellung

To compare the treatment response in patients with transplant-eligible NDMM undergoing VTD and VRD induction. We also evaluated the incidence of hematological and non-hematological AEs between these two patient groups.

Methodik

Population:

- NDMM patients

Intervention/ Komparator:

- VTD and VRD

Endpunkte:

- ORR, safety

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE, Embase, and the Cochrane Database on August 23, 2024.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk of Bias Assessment Tool version 2.0 (RoB-2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 selected studies, six investigated the VTD regimen (five phase III trials and one phase II trial), and nine evaluated the VRD regimen (six phase III trials and three phase II trials)

Charakteristika der Population/Studien & Qualität der Studien:

Table 1. Trials included in this meta-analysis: (A) VTD regimen, (B) VRD regimen.

Regimen	Reference	Phase	Velcade	Thalidomide	Dexamethasone	Cycles (n)
(A) VTD	Cavo et al. [13]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	200 mg/d	40 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	3
	Moreau et al. [14]	III	1 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	100 mg/d	40 mg days 1–4, 9–12	4
	Ludwig et al. [15]	II	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	100 mg/d	40 mg days 1–4, 9–12	4
	Rosiñol et al. [16]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	200 mg/d	40 mg days 1–4, 9–12	6
	Moreau et al. [17]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	100 mg/d	40 mg days 1–4, 9–12	4
	Moreau et al. [18]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	100 mg/d	40 mg days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22	2
	Kumar et al. [19]	II	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	25 mg days 1–14	40 mg days 1, 8, 15	6*
	Attal et al. [20]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	25 mg days 1–14	20 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	3
(B) VRD	Durie et al. [21]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	25 mg days 1–14	20 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	8
	Rosiñol et al. [22]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	25 mg days 1–21	40 mg days 1–4, 9–12	6
	Kumar et al. [23]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	25 mg days 1–14	20 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	12
	Goldschmidt et al. [24]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (42, cycle)	25 mg days 1–14, 22–35	20 mg days 1–2, 4–5, 8–9, 11–12, 15, 22–23, 25–26, 29–30, 32–33	3
	Voorhees et al. [25]	II	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11 (21, cycle)	25 mg days 1–14	20 mg days 1, 2, 8, 9, 15, 16	4
	Richardson et al. [1]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11 (21, cycle)	25 mg days 1–14	20/10 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	8
	Luoma et al. [10]	II	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11 (21, cycle)	25 mg days 1–14	20 mg days 1–14	3

Notes: *Median. VTD: velcade, thalidomide, and dexamethasone; VRD: velcade, lenalidomide, and dexamethasone.

Table 2. Patient characteristics, median follow-up times, and responses: (a) VTD regimen, (b) VRD regimen.

Regimen	Reference	Age, years [range/IQR]	Patients (n)	ISS stage		Follow-up (months)*	ORR (%)	CR/nCR (%)	≥VGPR (%)	PR (%)
				I	III					
(A) VTD	Cavo et al. [13]	58 [52–62]	236	45	55	36	93	31	62	31
	Moreau et al. [14]	58	100	31	67	30	88	31	49	39
	Rosiñol et al. [16]	56	130	NA	NA	35	85	35	60	25
	Ludwig et al. [15]	57 [35–65]	49	24	76	33	100	51	69	31
	Moreau et al. [17]	59 [34–65]	170	38	131	NA	92	13	66	26
	Moreau et al. [18]	58 [26–65]	542	228	314	NA	NA	NA	NA	NA
(B) VRD	Kumar et al. [19]	60 [42–75]	42	16	26	20	71	7	32	39
	Attal et al. [20]	59 [29–66]	350	60	290	36	NA	NA	NA	NA
	Durie et al. [21]	63 [56–70]	241	NA	NA	55	NA	NA	NA	NA
	Rosiñol et al. [22]	58 [31–65]	458	179	273	24.2	83	33	67	16
	Kumar et al. [23]	NA	542	NA	NA	34.4	84	15	65	19
	Goldschmidt et al. [24]	60 [54–65]	329	149	180	4	84	37	61	23
	Voorhees et al. [25]	61 [54–66]	103	50	51	27.5	91	13	56	35
	Richardson et al. [1]	57 [25–66]*	357	178	49	76.0	95	42	80	15
	Luoma et al. [10]	63 [40–70]*	80	21	15	27	85	15	50	35

Notes: *Median. VTD, velcade, thalidomide, dexamethasone; VRD, velcade, lenalidomide, dexamethasone; ISS, international staging system; ORR, overall response rate; CR, complete response; nCR, near complete response; VGPR, very good partial response; PR, partial response; NA, not available.

Studienergebnisse:

- The VTD group showed an overall response rate (ORR) of 93%, while the VRD group had an ORR of 86%.
- The very good partial response (VGPR) rates were 61% in the VTD group and 60% in the VRD one. The auto-HSCT rate was higher in the VTD group, averaging 93% compared to 70% in the VRD one.
- The incidence of grade 3 or 4 hematological AEs was 31% for VTD and 33% for VRD. The rates of grade 3 or 4 infection-related AEs were 9% in the VTD group and 14% in the VRD one. The incidence of grade 3 or 4 thrombotic AEs was 4% for VTD and 3% for VRD.

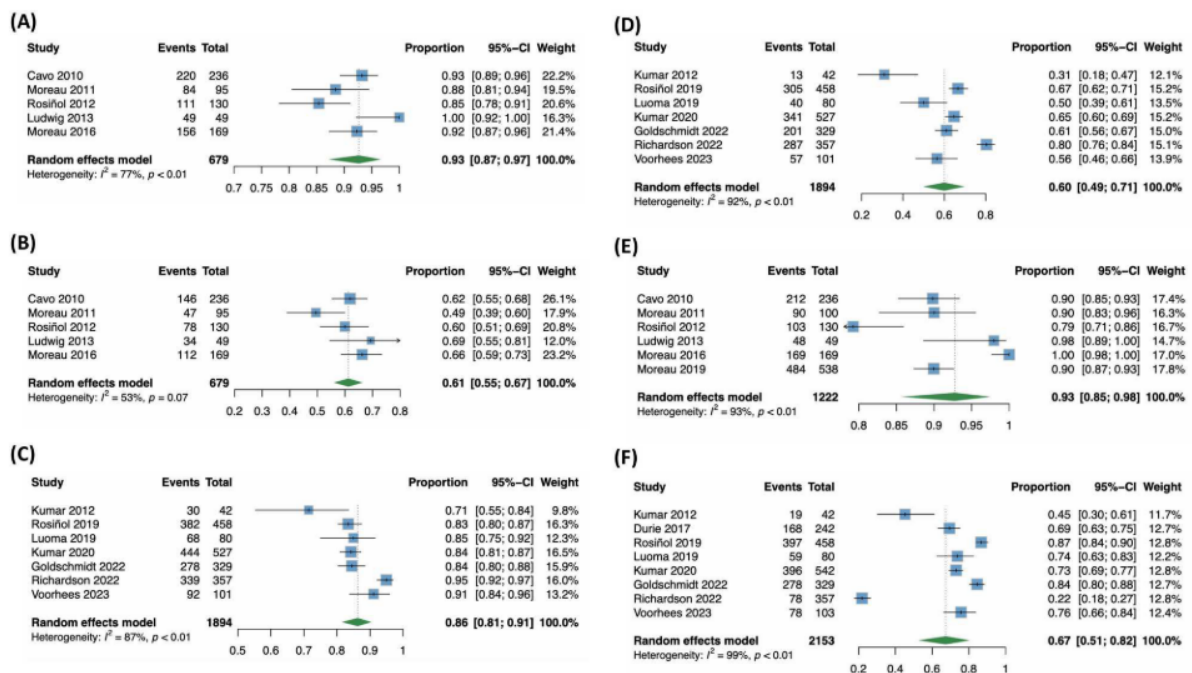


Figure 2. Forest Plots of (a) The overall response rate (ORR) in the VTD group; (b) the achievement of very good partial response (VGPR) or better in the VTD group; (c) the ORR in the VRD group; (d) the achievement of VGPR or better in the VRD group; (e) the autologous hematopoietic stem cell transplant (Auto-HSCT) rate in the VTD group; and (f) the Auto-HSCT rate in the VRD group.

Fazit der Autoren

This meta-analysis demonstrated that VTD and VRD induction were similarly effective for patients with transplant-eligible NDMM in terms of ORR and the rate of achieving VGPR or better. Notably, the patients who received VTD induction had a significantly higher chance of undergoing auto-HSCT than those who received VRD induction. Since auto-HSCT still provides a PFS benefit to patients with NDMM in the era of novel agents [1], VTD may represent an ideal induction backbone in the context of transplant-eligible NDMM – as was demonstrated in one study that used a quadruplet induction regimen with an anti-CD38 monoclonal antibody (daratumumab) administered alongside VTD [2]. Notably, compared to quadruplet induction using daratumumab and VRD [3], hematological AEs seemed substantially lower in the VTD approach. However, RCTs comparing the safety and efficacy of VTD and VRD induction are needed to identify the most appropriate regimen for patients with transplant-eligible NDMM.

Souto Filho JTD et al., 2025 [9].

Daratumumab-based quadruplet versus triplet induction regimens in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to compare daratumumab-based quadruplet versus triplet induction regimens in the frontline treatment of TE-NDMM patients.

Methodik

Population:

- TE-NDMM patients

Intervention:

- daratumumab-based quadruplet induction regimens

Komparator:

- triplet induction regimens

Endpunkte:

- OS and PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library databases from inception to June 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's "Risk-of-bias tool; Cochrane's "Risk of bias in non-randomized studies of interventions" (ROBINS-I); GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 studies were included in the SR and MA

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Baseline characteristics of each study included in the meta-analysis.

Study Name	Study Design	Treatment	N	Age (years, median)	Male (%)	ISS			High risk cytogenetic (%)	Follow-up (months)	HR for OS (95% CI)	HR for PFS (95% CI)
						I (%)	II (%)	III (%)				
CASSIOPEIA (Moreau et al.) [4–6]	Phase 3 RCT	D-VTD	543	59	58.2	38.0	47.0	15.0	15.0	80.1	0.55 (0.42–0.73)	0.61 (0.52–0.72)
		VTD	542	58	58.9	42.0	43.0	15.0	16.0	80.1		
GRIFFIN (Voorhees et al.) [7, 8]	Phase 2 RCT	D-VRD	104	59	56.0	47.0	38.0	13.0	16.0	49.6	0.90 (0.31–2.56)	0.45 (0.21–0.95)
		VRD	103	61	58.0	49.0	36.0	14.0	14.0	49.6		
PERSEUS (Sonneveld et al.) [9]	Phase 3 RCT	D-VRD	355	61	59.4	52.4	32.1	15.5	21.4	47.5	0.73 (0.47–1.14)	0.42 (0.30–0.59)
		VRD	354	59	57.9	50.4	35.4	14.2	22.0	47.5		
Joseph et al. [20, 21]	NRCS-RWD	D-VRD	326	62	55.5	49.6	30.2	20.2	15.4	19.1	0.53 (0.27–1.04)	0.34 (0.17–0.68)
		VRD	1000	61	54.6	45.8	30.8	23.4	17.8	88.4		

The cytogenetic risk was assessed using fluorescence in situ hybridization; high risk was defined as the presence of del(17p), t(4;14), or t(14;16).

CI indicates confidence interval, D-VRD, daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, D-VTD, daratumumab, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, HR, hazard ratio, ISS, International Staging System, N, number of patients, NRCS-RWD, non-randomized controlled study based on real world data, OS, overall survival, PFS, progression-free survival, RCT, randomized controlled trial, VRD, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, and VTD, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone.

Qualität der Studien:

- Three of the included studies showed a low risk of bias, according to the RoB 2 tool, whereas one showed a moderate risk, according to the ROBINS-I.

Studienergebnisse:

- Daratumumab-based quadruplet regimens significantly improved both OS (pooled HR 0.60; 95% CI 0.48–0.75; $P < 0.00001$; $I^2 = 0\%$) and PFS (pooled HR 0.49; 95% CI 0.37–0.65;

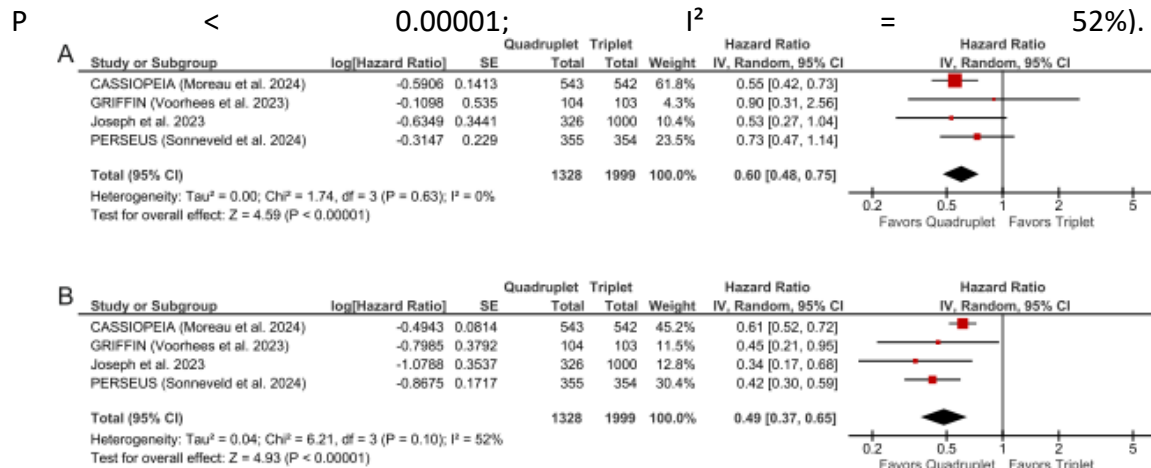


Fig. 1 Meta-analysis comparing survival outcomes between daratumumab-based quadruplet and triplet induction regimens in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients. A Forest plot of HR for OS; B Forest plot of HR for PFS.

- A per-protocol subgroup analysis comparing D-VRD to VRD further confirmed these benefits, with significant improvements in both OS (pooled HR 0.68; 95% CI 0.48–0.97; $P = 0.03$; $I^2 = 0\%$) and PFS (pooled HR 0.41; 95% CI 0.31–0.54; $P < 0.00001$; $I^2 = 0\%$).

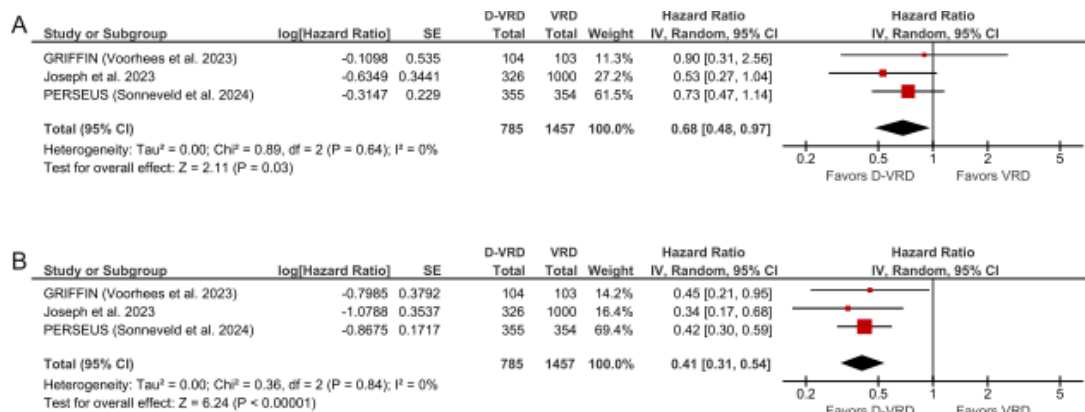


Fig. 3 Meta-analysis comparing survival outcomes between D-VRD and VRD in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients. A Forest plot of HR for OS; B Forest plot of HR for PFS.

Fazit der Autoren

In conclusion, this MA consolidates evidence that daratumumab-based quadruplet regimens significantly improve the overall survival in the frontline treatment of TE-NDMM, compared to traditional triplet regimens. These results provide valuable guidance for selecting optimal first-line treatments, especially in the absence of long-term follow-up data from ongoing randomized trials.

Osama M et al., 2025 [7].

Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies-based therapy versus standard therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

How do anti-CD38 mAbs plus PI/IMiDs compare with other standard therapies in terms of efficacy, safety, and overall survival rates for patients with NDMM?

MethodikPopulation:

- NDMM patients

Intervention:

- anti-CD38-based therapy

Komparator:

- standard therapy (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- minimal residual disease (MRD) status, PFS, stringent complete response (sCR), complete response (CR), overall response, MRD negative status regardless of response, and very good partial response (VGPR), VGPR or better; hematological adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and ClinicalTrials.gov, which cover publications up to July 18, 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane “risk of bias” tool (RoB 2.0); GRADE

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies; 5272 patients, with 2712 receiving anti-CD38 mAb-based therapy and 2560 receiving standard therapy

Qualität der Studien:

- Three of the included studies showed some concern for bias. This bias risk was caused by the domains of deviations from the intended intervention and outcome measurement. The remaining eight studies were assessed to be at a low risk of bias.

Studienergebnisse:

- anti-CD38 mAbs significantly improved patient outcomes:
 - More patients achieved MRD negativity (lower cancer levels) and had longer PFS compared to those on standard therapy.
 - For TE patients, anti-CD38 mAbs improved MRD by 52% and PFS by 57%.
 - TIE patients saw even greater benefits, with a 249% increase in MRD negativity and a 45% improvement in PFS

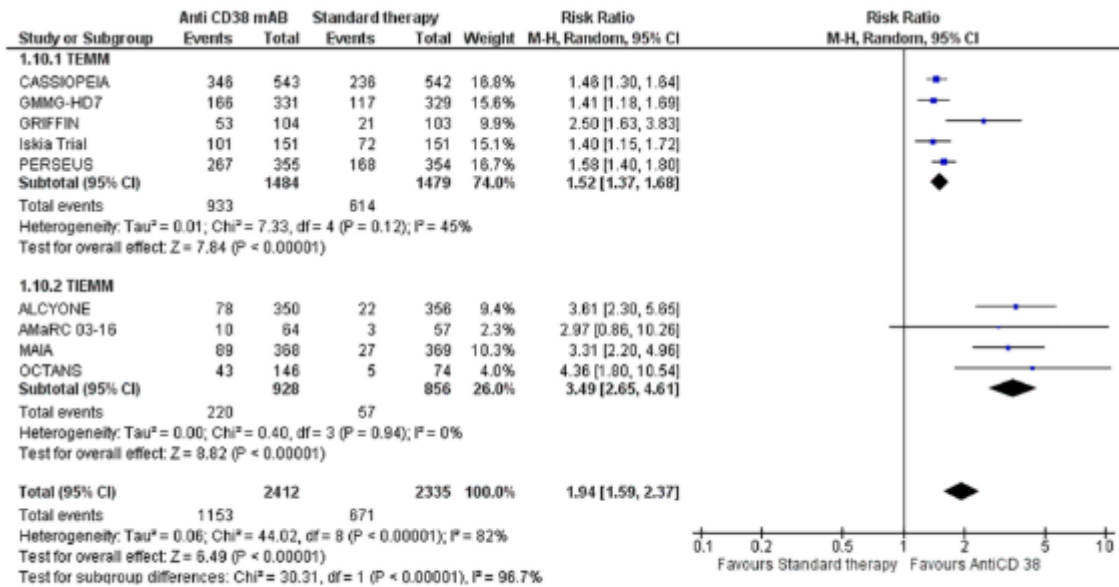


Figure 2. Forest plots of the PFS.
PFS, progression-free survival.

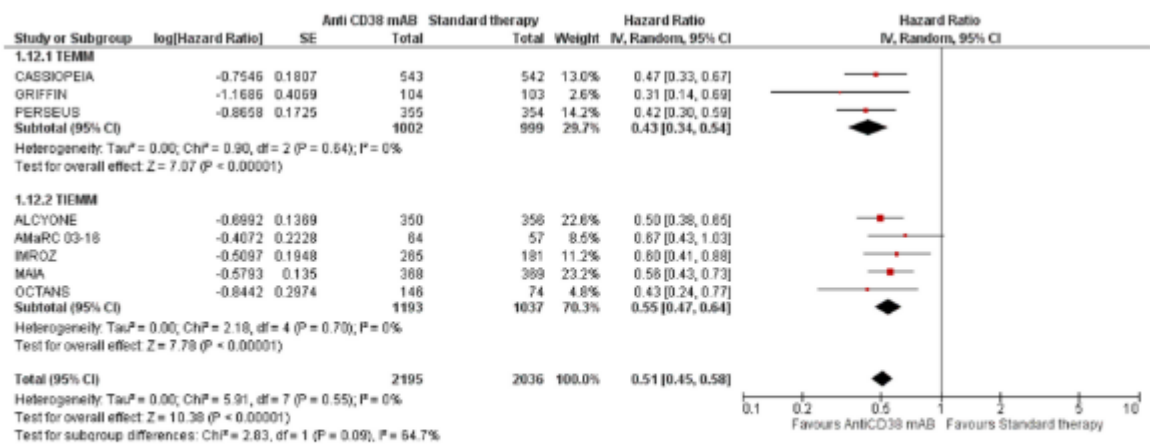


Figure 3. Forest plot of the MRD negative status.
MRD, minimal residual disease.

Fazit der Autoren

In conclusion, studies have shown that treatment regimens targeting CD38 greatly enhance positive outcomes, such as achieving MRD negativity and improving PFS, while also reducing the occurrence of certain adverse events in patients with NDMM. This is particularly beneficial for people with typical risk profiles and those in the early stages of the illness.

Tang W et al., 2024 [10].

Daratumumab-based immunotherapy vs. lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: a systemic review.

Fragestellung

Review of the clinical studies of immunotherapy with daratumumab and RVD regimen for TIEMM to explore the optimization direction of the best first-line therapy for patients with TIEMM.

Methodik

Population:

- TIE-NDMM patients

Intervention/Komparator:

- combination regimen based on daratumumab or RVD/RVD-lite (RVD reduction regimen)

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), stringent complete remission (sCR) and CR rate, PFS, OS and treatment-related discontinuation rate

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, the Cochrane Library, Embase, and Web of Science databases until August 14, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk of Bias tool; Non-Randomized Studies (MINORS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- nine studies, including five for the daratumumab-containing regimen group and four for the RVD/RVD-lite group / five randomized clinical trials and four single-arm studies

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 The baseline characteristics of the enrolled studies.

First author, year	ID	Trial name	Phase	Interventions	Sample size	Median age (range)	Renal insufficiency*	ECOG $\geq$ 2 (N, %)	ISS Stage III (N, %)	High risk (N, %)	Median follow-up time (months)
Daratumumab-based regimen											
Facon 2021 (16)	NCT02252172	MAIA	3	DRd	368	73 (70–78)	162, 44.0%	63, 17%	107, 29%	48/319, 15%	56.2
Matoni 2020 (19)	NCT02195479	ALCYONE	3	DVMP	350	71 (40–93)	150, 42.9%	90, 25.7%	142, 40.6%	53/314, 19.9%	40.1
Fu 2023 (15)	NCT03217812	OCTANS	3	DVMP	146	69 (58–81)	63, 43.2%	25, 17.1%	41, 28.1%	28/145, 19.3%	12.3
Chari 2021 (17)	NCT03412565	PLEIADES	2	DVMP	67	75 (66–86)	NA	4, 6%	15, 22.4%	8/41, 19.5%	14.3
Takamatsu 2020 (18)	NCT02918331	MMY1006	1b	DRd	7	70 (66–81)	NA	0, 0%	0, 0%	2, 28.6%	11
RVD/RVD-lite											
Durie 2020 (6)	NCT00644228	SWOG S0777	3	RVD	235	63 (56–70)	11, 5%	24, 11%	77, 33%	NA	84
Kumar 2020 (21)	NCT01863550	ENDURANCE	3	RVD	542	64 (57–71)	6, 1.1%	60, 11%	138, 26%	NA	24
O'Donnell 2018 (12)	NCT01782963	NA	2	RVD lite	50	73 (65–91)	NA	7, 14%	18, 36%	6, 12%	30
Murakami 2022 (20)	UMIN000022008 JRCTs041180048	NA	2	RVD lite	30	72 (67–80)	15, 50%	5, 16.7%	10, 33.3%	NA	44.4

* Renal insufficiency was defined as baseline creatine clearance of no more than 60ml/min in the daratumumab-based regimen group and creatine concentration of more than 2mg/dL in the RVD/RVD-lite.
NA, not available.

Qualität der Studien:

- For RCTs:

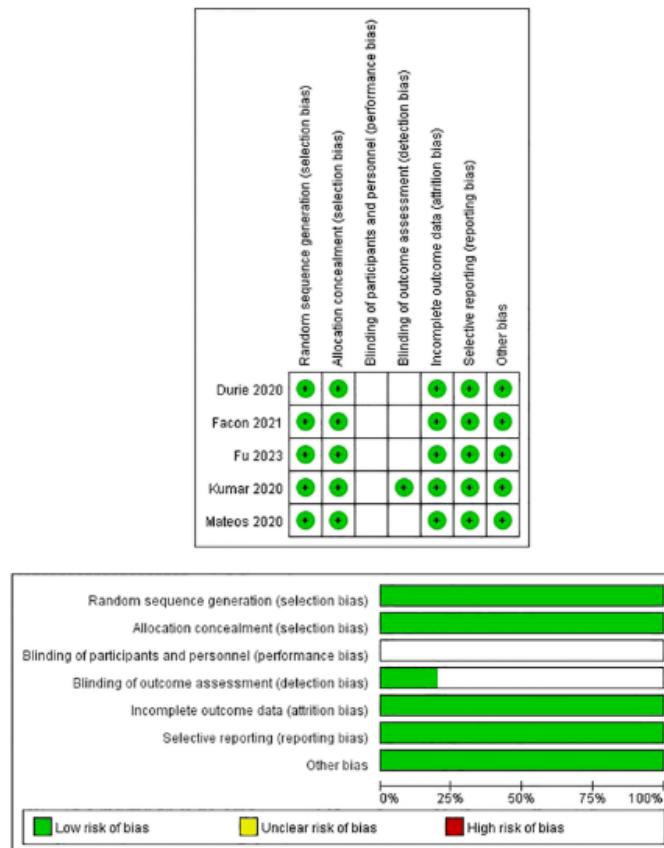


FIGURE 2
Risk of bias assessment in randomized clinical trials based on the Cochrane Collaboration Risk of Bias tool.

Studienergebnisse:

- Hinweis: die relevanten RCTs sind markiert.

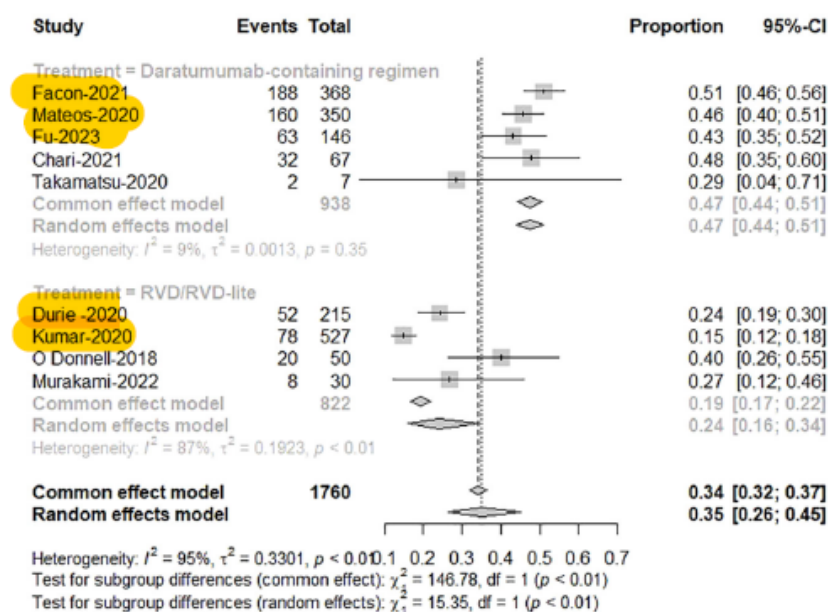


FIGURE 3
The meta-analysis of complete remission and better rates by subgroups of daratumumab-containing regimen and RVD/RVD-lite in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma.

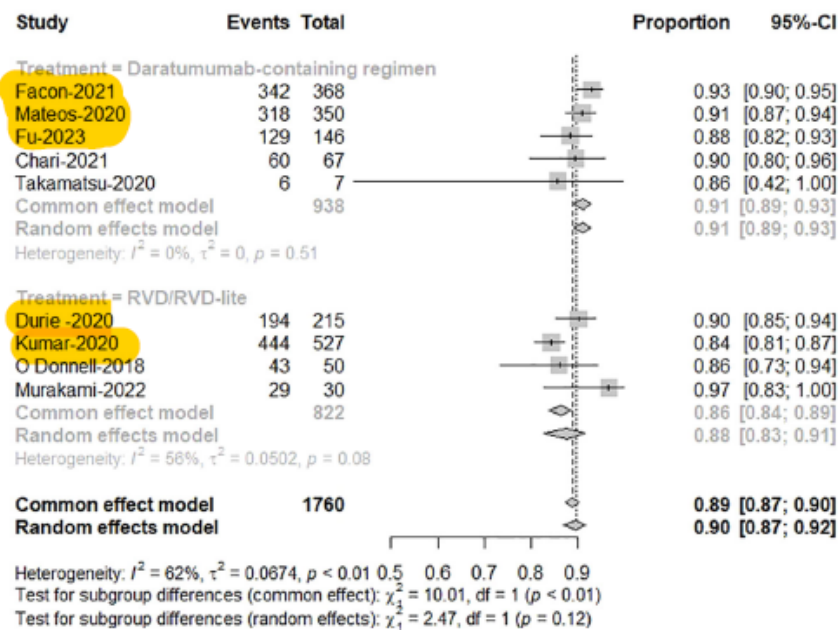


FIGURE 4

The meta-analysis of overall response rates by subgroups of daratumumab-containing regimen and RVD/RVD-lite in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma.

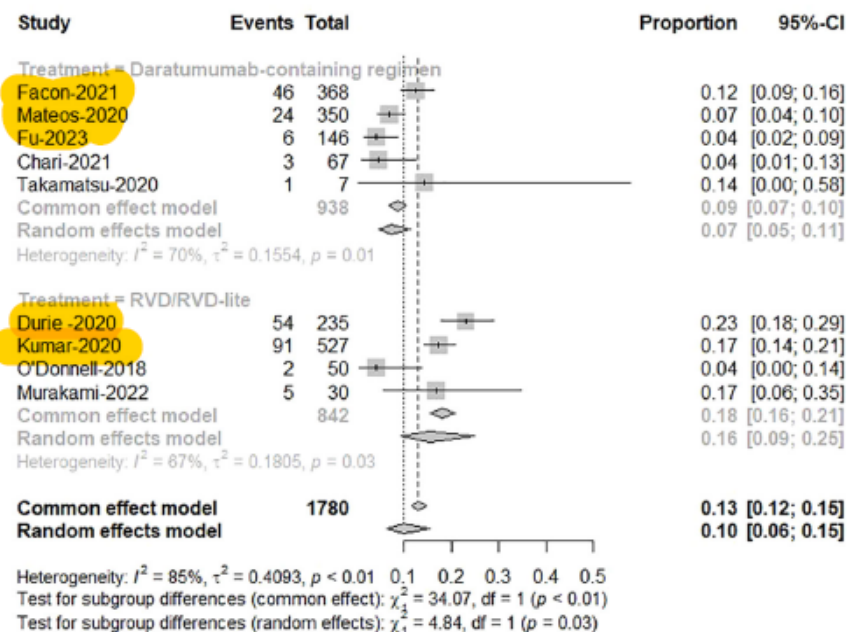


FIGURE 6

The meta-analysis of therapy discontinuation rate due to adverse events by subgroups of daratumumab-containing regimen and RVD/RVD-lite in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma.

Fazit der Autoren

In summary, daratumumab-containing regimens have advantages over RVD regimens for TIE-NDMM in terms of therapeutic efficacy, prolongation of PFS, and reduction of treatment-related discontinuation rates. With the progress of new drugs, a series of clinical trials on daratumumab-based immunotherapy and RVD/RVD-lite regimens for treating TIENDMM are still underway.

Amitai I et al., 2024 [1].

Role of Autologous Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Treated with Novel Triplets: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

synthesis of available evidence might help us to assess the impact of upfront ASCT on outcomes as well as to evaluate the risk for second primary malignancies (SPMs) in the era of triplet therapy induction.

Methodik

Population:

- NDMM patients

Intervention:

- upfront ASCT

Komparator:

- triplet-alone approach

Endpunkte:

- PFS, OS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed on April 2023, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), published in The Cochrane Library and the following conference proceedings till April 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 trials, conducted between 2010–2018, including 1,737 patients
- Two trials evaluated bortezomib plus lenalidomide (VRd) induction and the third study tested carfilzomib plus lenalidomide (KRd) induction. Maintenance was given in all trials to both arms.

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Baseline characteristics and details of included studies

Study	Induction regimen	Treatment arms	Maintenance	Patients, N	Median age (range)	Sex, male, N (%)	High-risk cytogenetic, definition	High-risk cytogenetic, N (%)	Median follow-up, months
Attal 2017 (IFM 2009)	VRd X3	ASCT + VRd X2 vs. VRd X5	Lenalidomide (1y)	350	60 (30–66)	214 (61%)	t(4;14) or t(14;16) translocation or del17p	46/259	44
				350	59 (29–66)	208 (59%)		44/256	
Gay 2021 (FORTE)	KRd X4	ASCT + KRd X4 vs. KRd x8	Lenalidomide (until progression) +/- carfilzomib (2y)	158	57 (52–62)	87 (55%)	del(17p), t(4;14), t(14;16) +/- 1q gain	46/158; 80/158 (+1q)	50.9
				157	57 (51–62)	88 (56%)		38/157; 68/157 (+1q)	
Richardson 2022 (DETERMINATION)	VRd X3	ASCT + VRd X2 vs. VRd X5	Lenalidomide (until progression)	365	55 (30–65)	215 (58.9%)	t(4;14) or t(14;16) translocation or del17p	66/340	76
				357	57 (25–66)	202 (56.6%)		66/334	

ASCT, autologous stem cell transplantation; VRd, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; KRd, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone.

Qualität der Studien:

- All three trials were judged as low risk of selection bias in terms of randomization generation and allocation concealment. Blinding of patients and personnel was not done in all trials. All trials were judged as low risk of attrition bias, and at low risk of selective outcome reporting bias as clinically important outcomes including overall survival were well addressed.

Studienergebnisse:

- No difference in OS between the arms; the pooled OS in all patients and those with high-risk cytogenetics was hazard ratio (HR) 1.03 (95% CI, 0.85–1.26; I² = 0%; 1,737 patients, 3 trials) and 0.85 (95% CI, 0.59–1.23; I² = 0%; 222 patients, 2 trials), respectively.
- The pooled PFS for upfront ASCT versus triplet-alone was significantly improved in all the patients and in the high-risk cytogenetics subgroup, HR 0.67 (95% CI 0.59–0.76; I² = 0%; 1,737 patients, 3 trials) and HR 0.59 (95% CI: 0.44–0.7; I² = 0%; 306 patients, 3 trials), respectively.
- The risk of any grade 3–4 adverse events was higher in the upfront ASCT arm versus triplet-alone approach (relative risk = 1.17 [95% CI, 1.12–1.23; 1,737 patients]).
- The risk of secondary malignancies was reported in all three trials and was comparable between both arms.
- Two trials reported on secondary myeloid neoplasms, which were significantly higher among upfront ASCT arm versus triplet-alone approach, OR 9.7 (1.8–52.25, I² = 0%, 1,422 patients).

Fazit der Autoren

Although upfront ASCT approach, in the era of triplet therapy, resulted in a significantly longer PFS among all patients, this did not translate into a survival benefit, regardless of cytogenetic risk. Upfront ASCT was associated with an increased rate of secondary myeloid neoplasms. In the current plethora of innovative therapies, the role of upfront ASCT is debatable.

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 ≥ 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) → 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%) (49.9%) (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) (≥ 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%) (75%) (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%) (66%) (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:

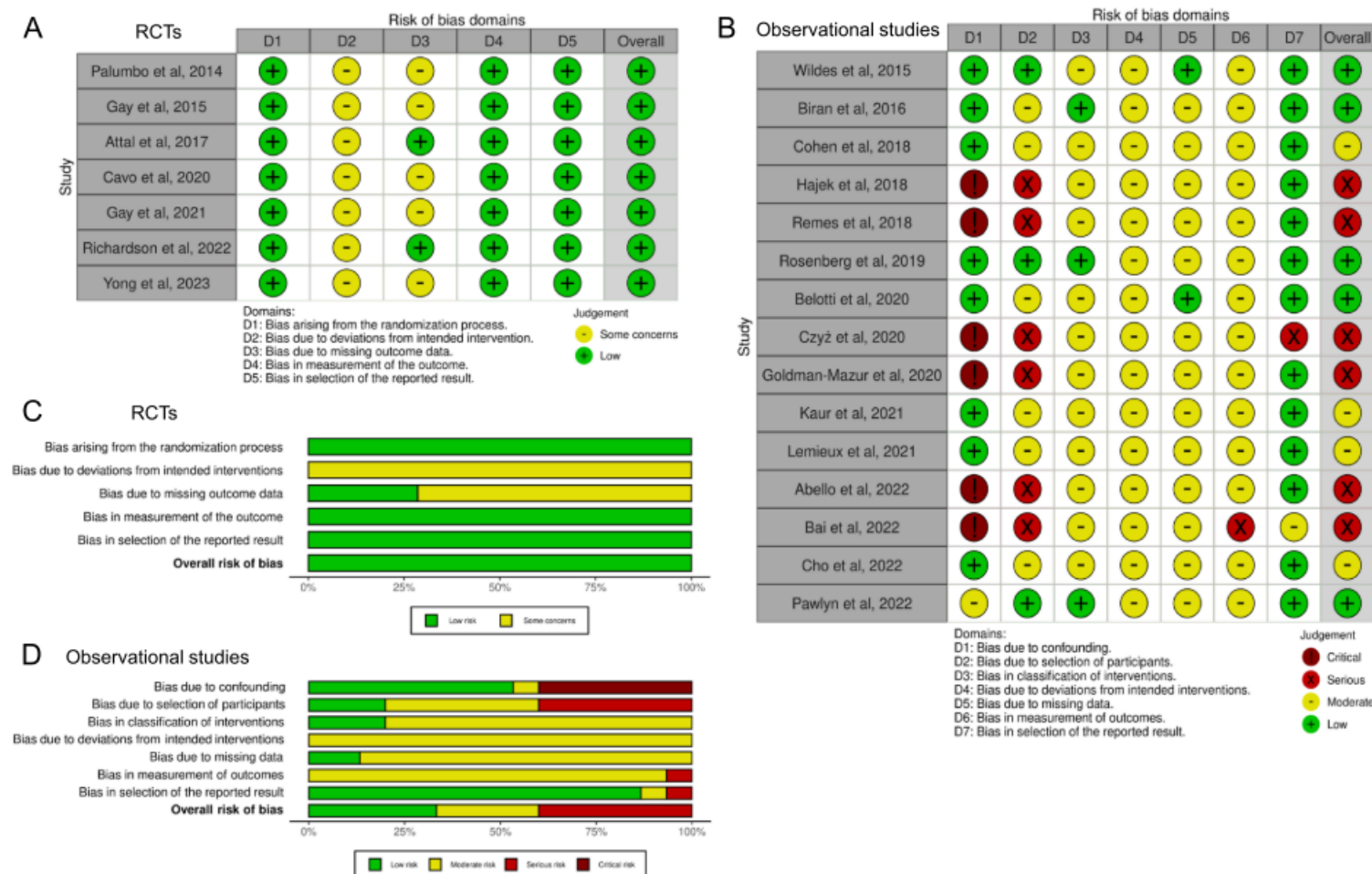
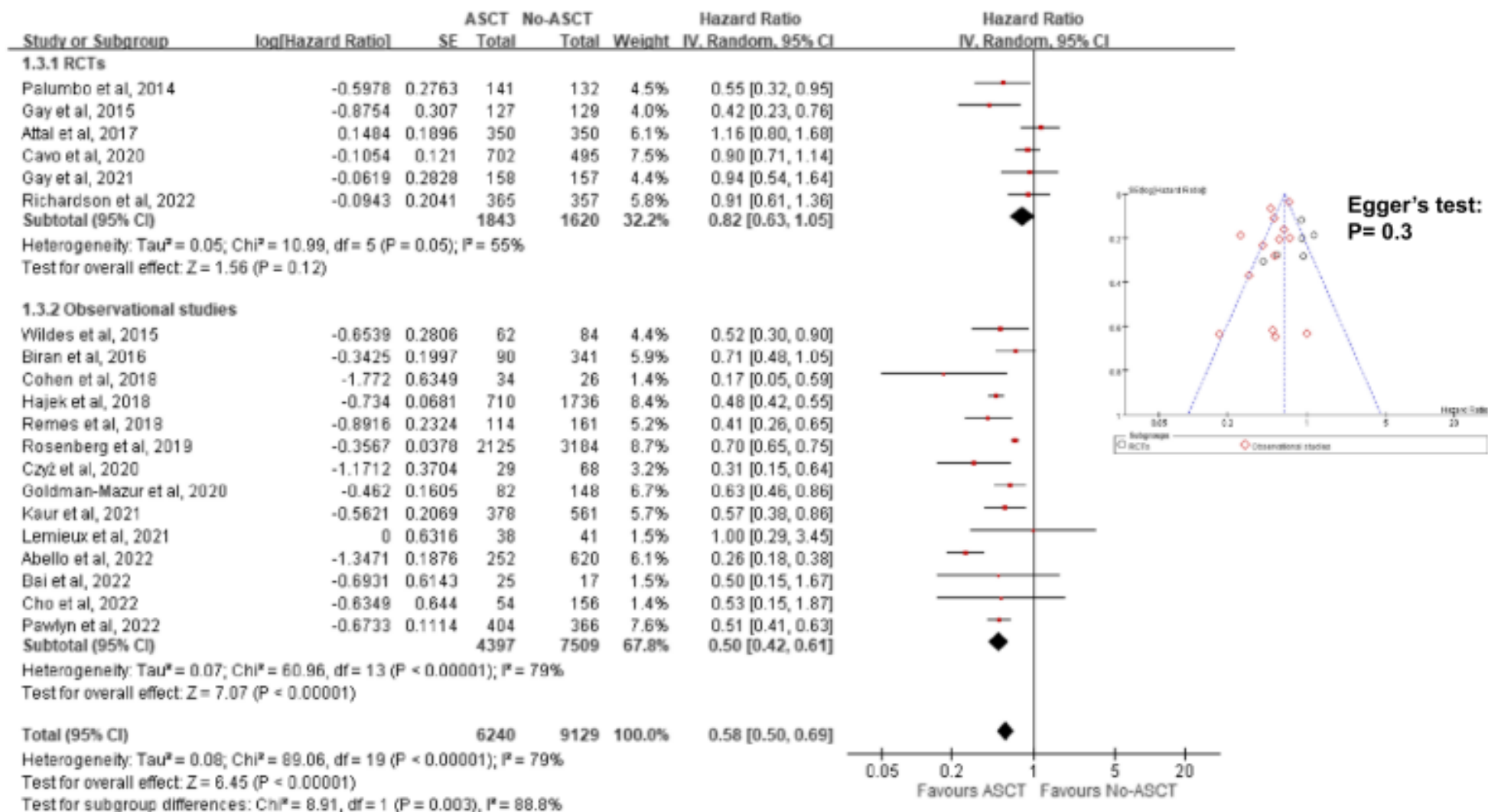


Fig. 2 Risk-of-bias assessment. **A, C.** The revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2) of the RCT studies included in the meta-analysis; **B, D.** The Cochrane risk of bias tool for non-randomized studies (ROBINS-I) of the observational studies in the meta-analysis. RCT, randomized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

Studienergebnisse:

C. HR for OS



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.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [2,3].

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), 2022 {Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) 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
13.33	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nicht transplantierbare Patienten <i>sollen</i> eine kontinuierliche Therapie erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[363]; [364]; [365]; [366]; [367] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität
	Starker Konsens

Hintergrund

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

Literatur

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

Hintergrund

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

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

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

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

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

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

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

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

Literatur

364. Piechotta, V., Jakob, T., Langer, P., Monsef, I., Scheid, C., Estcourt, L. J., et.al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019.
366. Mateos, M. V., Dimopoulos, M. A., Cavo, M., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S., et.al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2018. 378(6): p. 518-528.
423. Facon, T, Kumar, SK, Plesner, T, Orlowski, RZ, Moreau, P, Bahlis, N, et.al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Nov;22(11):1582-1596.
424. Facon, T., Kumar, S., Plesner, T., Orlowski, R. Z., Moreau, P., Bahlis, N., et.al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2019. 380(22): p. 2104-2115.
425. Gentile, M., Magarotto, V., Offidani, M., Musto, P., Bringhen, S., Teresa Petrucci, M., et.al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. *Am J Hematol*, 2017. 92(3): p. 244-250.
426. Mateos, M., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., Teruel, A., Lopez, d. I. G. A., Blanchard, M., et.al. Do we still need the alkylators as part of the upfront treatment of elderly newly diagnosed multiple myeloma patients? Updated follow-up of GEM2005MAS65 Spanish trial comparing VMP vs VTP as induction. *Haematologica*, 2014. 99: p. 221.
427. Morabito, F., Bringhen, S., Larocca, A., Wijermans, P., Victoria Mateos, M., Gimsing, P., et.al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am J Hematol*, 2014. 89(4): p. 355-62.
428. Palumbo, A., , S. Bringhen, , A. Larocca, , D. Rossi, , F. Di Raimondo, , V. Magarotto, , et.al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(7): p. 634-640.
429. Weisel, K., Doyen, C., Dimopoulos, M., Yee, A., Lahuerta, J. J., Martin, A., et.al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 2017. 58(1): p. 153-161
367. Palumbo, A., Hajek, R., Delforge, M., Kropff, M., Petrucci, M. T., Catalano, J., et.al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1759-69.

Induktionstherapie:

13.39	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten, die für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, sollen 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
13.44	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nicht transplantationsfähige Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten sollten initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[364]; [366] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie) Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Hintergrund

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

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

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

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

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

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

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

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

Literatur

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

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

423. Facon, T, Kumar, SK, Plesner, T, Orlowski, RZ, Moreau, P, Bahlis, N, et.al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Nov;22(11):1582-1596.

424. Facon, T., Kumar, S., Plesner, T., Orlowski, R. Z., Moreau, P., Bahlis, N., et.al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2019. 380(22): p. 2104-2115.

425. Gentile, M., Magarotto, V., Offidani, M., Musto, P., Bringhen, S., Teresa Petrucci, M., et.al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. *Am J Hematol*, 2017. 92(3): p. 244-250.

426. Mateos, M., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., Teruel, A., Lopez, d. I. G. A., Blanchard, M., et.al. Do we still need the alkylators as part of the upfront treatment of elderly newly diagnosed multiple myeloma patients? Updated follow-up of GEM2005MAS65 Spanish trial comparing VMP vs VTP as induction. *Haematologica*, 2014. 99: p. 221.

427. Morabito, F., Bringhen, S., Larocca, A., Wijermans, P., Victoria Mateos, M., Gimsing, P., et.al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am J Hematol*, 2014. 89(4): p. 355-62.

428. Palumbo, A., , S. Bringhen, , A. Larocca, , D. Rossi, , F. Di Raimondo, , V. Magarotto, , et.al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(7): p. 634-640.

429. Weisel, K., Doyen, C., Dimopoulos, M., Yee, A., Lahuerta, J. J., Martin, A., et.al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 2017. 58(1): p. 153-161

Erhaltungstherapie:

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

13.47	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	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 ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ Lebensqualität: Not reported	[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

Sive J et al., 2021 [8].

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE und GoR

- **GRADE**
- The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).
- In general:
 - (A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
 - (B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
 - (C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
 - (D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain

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

Recommendations

Selection of Treatment Combinations

- Treatment should be chosen according to individual patient factors to maximise the depth and duration of response while minimising toxicity, in order to lengthen survival, improve quality of life, alleviate symptoms and prevent further organ damage. (1A)
- Treatment combinations should be selected for individual patients based on efficacy, tolerability, transplant-eligibility, frailty, comorbidities, patient preference and local familiarity, as well as national and local licencing and payment criteria. (1A)
- Transplant-eligible (TE) patients should receive a PI (bortezomib or carfilzomib)/corticosteroid-based induction regimen. (1A)
- Triplet regimens deepen response and are generally recommended for TE patients with the addition of an IMiD (e.g. VRD, VTD, KRD) preferred to cyclophosphamide (e.g., VCD, KCD). (1A)
- For TE patients, the aim should be to achieve maximal response with typically four to six cycles of an induction regimen prior to consolidation with ASCT. Patients receiving a lenalidomide-containing induction regimen should receive a maximum four cycles prior to stem cell harvest. (1C)
- Melphalan should be avoided in TE patient due to concerns about reduced yield at stem cell harvest. (1C)
- For NTE patients, the aim should be to balance delivering tolerable treatment and minimising discontinuations whilst still using effective regimens. (1C)
- NTE patients may receive a PI or non-PI-based treatment regimen. Patients with high-risk cytogenetics should receive a bortezomib/corticosteroid-based regimen if possible. For others, a lenalidomide-based, non-PI containing regimen is also acceptable, and may be preferred for patient-based factors. (1B)
- For NTE patients, an alkylating agent (cyclophosphamide or melphalan) or IMiD (thalidomide or lenalidomide) agent may be added to a bortezomib/corticosteroid-based regimen. Lenalidomide is preferred to thalidomide. (2B)
- Frailty assessment, including the use of objective scoring systems, should be carried out for older and less fit patients. A multidisciplinary approach with input from care of the elderly specialists may be beneficial. (1B)
- Dose modifications should be considered for all frailer, less fit patients. (1A)

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

NCCN, 2025 [6].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Multiple myeloma, vers. 1.2025.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund ihrer Aktualität wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Zeitraum unklar

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.

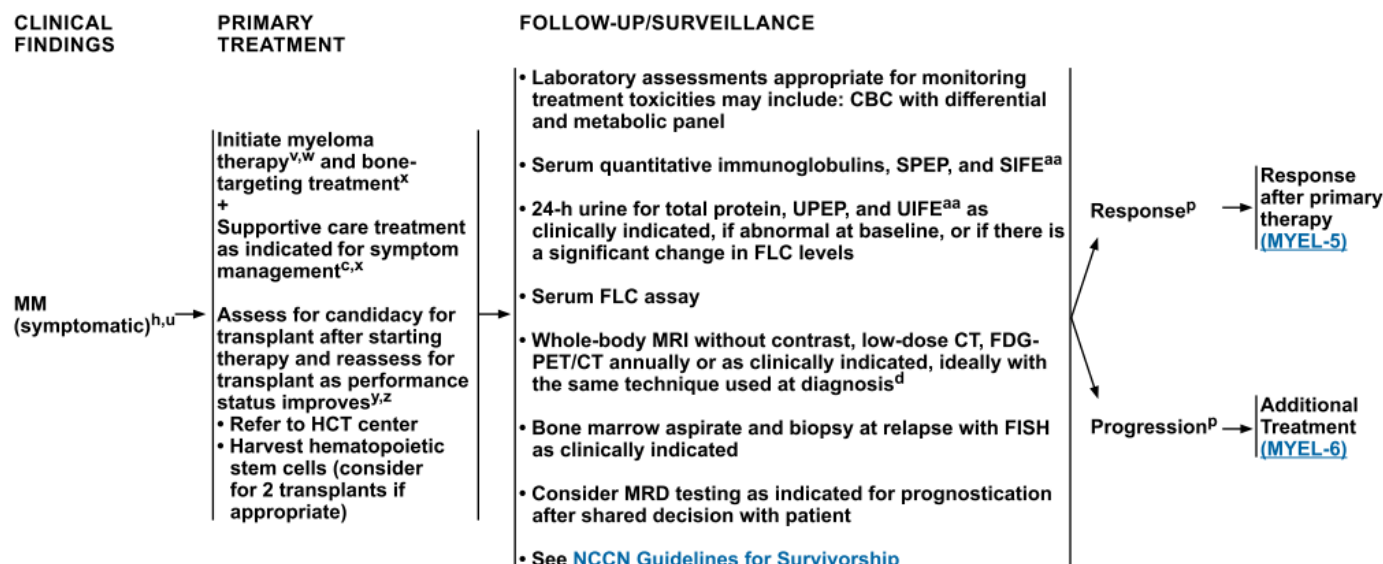
Recommendations



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2025 Multiple Myeloma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^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.

MYEL-4

Version 1.2025, 09/17/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



NCCN Guidelines Version 1.2025 Multiple Myeloma

PRIMARY THERAPY FOR TRANSPLANT CANDIDATES ^{a-d}
Preferred Regimens • Daratumumab/lenalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1)
Other Recommended Regimens • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone • Isatuximab-irfc/bortezomib/lenalidomide/dexamethasone
Useful In Certain Circumstances • 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 • Lenalidomide ^h (category 1)
Other Recommended Regimens • Carfilzomib/lenalidomide ^{i,h} • Daratumumab/lenalidomide ^{i,h}
Useful In Certain Circumstances • 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



PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES ^{a-d,j}	
In general, continue primary therapy until progression with de-escalation of therapy (modification of dose and duration) as needed.	
Preferred Regimens • Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (for patients <80 years old who are not frail)(category 1) • Lenalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1)	
Other Recommended Regimens • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone	
Useful In Certain Circumstances • Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone^e • Bortezomib/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRD-lite) for patients assessed as being frail	

- Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone^{e,f}
- Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone^k
- Isatuximab-irfc/carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 2B)
- Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone

^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 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.

^j Bortezomib or carfilzomib may be substituted with ixazomib in select patients in case of intolerance/logistical reasons.

^k Treatment option for patients with renal insufficiency.

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

[Continued](#)

**MYEL-G
2 OF 5**

Version 1.2025, 09/17/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 14.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

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

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

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.03.2025

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

Referenzen

1. **Amitai I, Gurion R, Raanani P, Vaxman I, Yeshurun M, Magen H, et al.** Role of autologous transplant in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with novel triplets: a systematic review and meta-analysis. *Acta Haematol* 2024;1-9.
2. **Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Leitlinienprogramm Onkologie (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: 17.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
3. **Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Leitlinienprogramm Onkologie (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: 15.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
4. **Langer P, John L, Monsef I, Scheid C, Piechotta V, Skoetz N.** Daratumumab and antineoplastic therapy versus antineoplastic therapy only for adults with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for transplant. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2024(5):Cd013595. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013595.pub2>.
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. 1.2025 [online]. 09.2024. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 17.03.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
7. **Osama M, Khan MH, Khan S, Hussain A, Tahir A, Ullah M, et al.** Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies-based therapy versus standard therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Hematol* 2025;16:20406207251314289.

8. **Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D.** Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. Br J Haematol 2021;193(2):245-268.
9. **Souto Filho JTD, Cantadori LO, Crusoe EQ, Hungria V, Maiolino A.** Daratumumab-based quadruplet versus triplet induction regimens in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Blood Cancer J 2025;15(1):37.
10. **Tang W, Zhang L, Zheng Y, Pan L, Niu T.** Daratumumab-based immunotherapy vs. Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: a systemic review. Front Oncol 2024;14:1286029.
11. **Wang YC, Lin CH, Su YC, Teng CJ.** Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone versus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systemic review and meta-analysis. Hematology 2025;30(1):2462249.

-
- [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