



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Daratumumab

Vom 22. März 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19
5. Beschluss	21
6. Anhang	30
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	30
B. Bewertungsverfahren	36
1. Bewertungsgrundlagen	36
2. Bewertungsentscheidung	36
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
2.2 Nutzenbewertung	36
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	36
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
2.2.4 Therapiekosten	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	44
5.1 Stellungnahme Janssen Cilag GmbH	44
5.2 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	91

5.3	Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 98	
5.4	Stellungnahme Amgen GmbH.....	102
5.5	Stellungnahme Prof. Dr. Hermann Einsele Universitätsklinikum Würzburg.....	107
5.6	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	16
5.7	Stellungnahme Takeda GmbH	22
5.8	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	36
5.9	Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie / Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom German-Speaking Myeloma Multicenter Group.....	42
5.10	Stellungnahme Celgene GmbH.....	57
C.	Anlagen	63
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	63
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	79

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Daratumumab wurde am 1. Juni 2016 erstmals in Deutschland in den Verkehr gebracht.

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

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

Am 31. August 2018 hat Daratumumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABI. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. September 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison 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 2. Januar 2019 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:

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

- eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

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

- zu 1. Gemäß Zulassungsstatus stehen zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, die Wirkstoffe Bendamustin, Bortezomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Melphalan, Prednison, Prednisolon, Thalidomid und Vincristin zur Verfügung. Die Zulassung von Bendamustin, Carmustin, Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib ist jeweils an Kombinationspartner gebunden.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Gemäß Anwendungsgebiet sind die Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen im betreffenden Anwendungsgebiet vor.
- zu 4. Zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien eine Empfehlung zugunsten von Kombinationstherapien basierend auf einem Immunmodulator bzw. auf dem Proteasominhibitor Bortezomib hervor. Dies betrifft die zugelassenen Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison sowie Lenalidomid + Dexamethason. Die Dreifachkombination Lenalidomid + Melphalan + Prednison ist ebenfalls zugelassen, jedoch stellt sich die Evidenz insgesamt schlechter dar. So konnte im Gegensatz zu den Dreifachkombinationen von Bortezomib bzw. Thalidomid mit Melphalan + Prednison kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu Melphalan + Prednison gezeigt werden. Neben den zugelassenen Kombinationen wird auch die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassene Dreifachkombination bestehend aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason empfohlen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. In Anbetracht der vorliegenden Evidenz stellen im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gleichermaßen geeignete Komparatoren für die Nutzenbewertung dar. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ist:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Nach Beginn des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens hat sich eine neue Sachlage ergeben, welche eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderte. Infolgedessen wurde eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Von dieser ist die ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst. Der pharmazeutische Unternehmer sowie das IQWiG wurden über diese Änderung im laufenden Nutzenbewertungsverfahren informiert. Die geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde zusammen mit der Nutzenbewertung des IQWiG am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und damit zur Stellungnahme gestellt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ALCYONE vorgelegt.

In dieser noch laufenden Studie wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP-Schema) gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP-Schema) verglichen. Insgesamt 706 Patienten wurden in 162 Studienzentren in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 350 D-VMP; N = 356 VMP). Es erfolgte eine Stratifizierung nach Internationalem-Staging-System (ISS-Stadium) (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Im Mittel waren die Patienten 71,4 Jahre alt.

Um als nicht geeignet für die autologe Stammzelltransplantation (ASZT) eingeschätzt zu werden, mussten die Patienten laut Einschlusskriterien mindestens 65 Jahre alt sein oder bedeutende Komorbiditäten aufweisen. Seit Beginn der Studie unterlagen die Kriterien zur Einstufung der Eignung für eine ASZT einem Wandel. Demgemäß hat das biologische Alter unter Berücksichtigung von relevanten Komorbiditäten gegenüber dem chronologischen Alter an Bedeutung gewonnen. Daraus resultierend sind möglicherweise Patienten in die Studie

eingeschlossen worden, welche laut aktuellen Kriterien für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet wären. Um diesem zu begegnen, wurden auf Forderung der EMA vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten für eine Teilpopulation ASZT-Nichteignung dargelegt, welche auf Basis der Kriterien Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder Alter 65 – 69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre operationalisiert war. Von dieser sind im D-VMP-Arm 78 % und im VMP-Arm 76 % der Patienten der Gesamtpopulation umfasst.

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

Obwohl der 3. Datenschnitt vom 12.06.2018 nicht präspezifiziert ist, wird er aufgrund seiner zeitlichen Nähe zur Dossiererstellung und aufgrund dessen, dass er den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum abbildet, für die vorliegende Nutzenbewertung primär herangezogen. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (12.06.2017) waren noch nicht genügend Ereignisse aufgetreten, um den Endpunkt Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit beurteilen zu können (93 Todesfälle). Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts sind 142 Todesfälle aufgetreten (ca. 43 % der geplanten Ereignisse bis zur finalen Analyse).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor. Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses war zum 3. Datenschnitt noch nicht erreicht. Im Prüfarm waren 59 Ereignisse aufgetreten gegenüber 83 Ereignissen im Vergleichsarm (Hazard Ratio (HR): 0,68; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,49; 0,95]; p-Wert = 0,023).

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergibt sich somit ein Zusatznutzen der Daratumumab-Kombination, welcher in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes. Im Daratumumab-Arm erlitten 134 Patienten (38,3 %) das Ereignis im Vergleich zu 223 Patienten (62,6 %) im Vergleichsarm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR: 0,43 [0,35; 0,54]; $p < 0,0001$).

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

des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

EORTC-QLQ C30 - Symptomskalen

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgt in der Studie ALCYONE anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ C30. Von den Symptomskalen werden Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe erfasst. Ein statistisch signifikanter, im Ausmaß geringer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag für das Symptom Fatigue vor: Die Anzahl der Patienten, die eine Verschlechterung von ≥ 10 Punkten erfahren haben, war im Daratumumab-Arm signifikant kleiner als jene im Kontrollarm ($n = 127$ (36,3 %) vs. $n = 147$ (41,3 %); HR = 0,74 [0,58; 0,94], $p = 0,015$).

Es liegt somit ein Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie hinsichtlich der Symptomatik vor.

Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Verbesserung bzw. Verschlechterung um eine MID von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten vor. In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG diese Analysen nicht herangezogen. Begründet wird dies damit, dass aus der zitierten Arbeit keine MID abgeleitet werden kann und die MID darüber hinaus nicht präspezifiziert war.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Für den 3. Datenschnitt liegen keine entsprechenden Analysen vor, sodass diesbezüglich auf den 1. Datenschnitt zurückgegriffen wird. Bei der Auswertung zu Monat 12 handelt es sich um den letztmöglichen Zeitpunkt, an dem für beide Studienarme ausreichend hohe Rücklaufquoten vorliegen. In den Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese zeigen weder unter der Operationalisierung auf Basis einer MID von 7, noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Daratumumab ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Lebensqualität

EORTC-QLQ C30 - Funktionsskalen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ALCYONE anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ C30 abgebildet. In keiner der Skalen (allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion bzw. sozialen Funktion) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Prüf- und Kontrollarm vor.

Ein Zusatznutzen von Daratumumab ist in der Kategorie Lebensqualität somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Sowohl im Prüfarm als auch im Kontrollarm erlitt nahezu jeder Patient ein unerwünschtes Ereignis. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Daratumab-Kombinationstherapie bei 43,6 % der Patienten auf gegenüber 32,5 % im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Daratumumab-Arm (79,2 %) und dem Kontrollarm (78,0 %).

Bezüglich des Endpunktes „Therapieabbrüche aller Wirkstoffkomponenten aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie vor (HR: 0,48 [0,26; 0,86], $p = 0,013$). Unter Daratumumab brachen 22 Patienten (6,4 %) die Therapie mit allen Wirkstoffkomponenten ab, im Vergleichsarm 33 Patienten (9,3 %).

Im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen sowohl Vor- als auch Nachteile von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber der Dreifachkombination Bortezomib, Melphalan und Prednison vor. Statistisch signifikante Nachteile zuungunsten der Daratumumab-Vierfachkombination existieren für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)“ (D-VMP: $n = 83$ (24,0 %), VMP: $n = 42$ (11,9 %); HR: 1,85 [1,27; 2,71], $p = 0,001$), „Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“ (D-VMP: $n = 20$ (5,8 %), VMP: $n = 8$ (2,3 %); HR: 2,38 [1,04; 5,44], $p = 0,040$) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)“ (D-VMP: $n = 140$ (40,5 %), VMP: $n = 74$ (20,9 %); HR: 1,91 [1,43; 2,55], $p < 0,001$). Ein statistisch signifikanter, im Ausmaß geringfügiger Vorteil zugunsten von Daratumumab besteht für den Endpunkt „Periphere Neuropathien (UEs)“ (D-VMP: $n = 110$ (31,8 %), VMP: $n = 133$ (37,6 %); HR: 0,75 [0,58; 0,96], $p = 0,025$).

Insgesamt liegen in der Kategorie Nebenwirkungen somit Vorteile der Daratumumab-Kombination hinsichtlich der Therapieabbrüche sowie Vor- als auch Nachteile in Bezug auf die spezifischen Nebenwirkungen vor. Da sich die Nachteile bei einigen spezifischen UEs nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und UE (CTCAE-Grad 3-4) widerspiegeln, werden sie nicht zur Herabstufung des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtbewertung / Fazit

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

Hinsichtlich der Mortalität liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie vor, welcher als moderate Verlängerung der Lebenszeit gewertet wird.

Im Bereich der Morbidität besteht ein statistisch signifikanter, jedoch vom Ausmaß nur geringfügiger Unterschied hinsichtlich des Symptoms Fatigue zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Daratumumab-Vierfachkombination und der Dreifachkombination.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil hinsichtlich des Endpunktes „Therapieabbrüche“. Da sich die Vor- und Nachteile bei einigen spezifischen UEs nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und UE (CTCAE-Grad 3-4) widerspiegeln, werden sie nicht zur Herabstufung des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

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

welche für eine ASZT nicht geeignet sind, aufgrund eines Vorteils hinsichtlich des Gesamtüberlebens, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer eingestuft wird, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als hoch eingestuft. Dies basiert auf einer fehlenden Verblindung.

Unsicherheiten ergeben sich in der Studie ALCYONE zum einen aus der Studienpopulation: Von der Gesamtpopulation umfasst sind auch Patienten, welche gemäß aktueller Eignungskriterien für eine ASZT einer solchen zugeführt werden könnten. Da die Größe der Effekte in der post hoc definierten Teilpopulation ASZT-Eignung (77 % der Gesamtpopulation) jenen in der Gesamtpopulation ähnelt, werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Zudem resultieren Unsicherheiten aus der im Komparator-Arm applizierten, im Vergleich zur Fachinformation reduzierten Bortezomib-Dosierung. Diese wird jedoch als hinreichende Näherung an die zulassungskonforme Dosierung gewertet.

Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab ableiten.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Daratumumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Auswertungen des Datenschnitts vom 12. Juni 2018. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mittlere Beobachtungsdauer 25,5 Monate im Interventionsarm bzw. 24,0 Monate im Kontrollarm. Die Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, werden zu diesem Beobachtungszeitpunkt noch nicht als abschließend bewertbar eingestuft.

Das Ende der Studie wird erreicht, wenn 330 Ereignisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eingetreten sind oder 5 Jahre nach dem der letzte Patient randomisiert worden ist. Nach aktuellem Stand ist der finale Datenschnitt der Studie ALCYONE für Ende 2021 geplant.

Da weitere klinische Daten aus der Studie ALCYONE erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse aus der Studie ALCYONE zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. März 2022 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Abs.1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Daratumumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Daratumumab einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Daratumumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung 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, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind“.

Daratumumab weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte der G-BA eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes. Der pharmazeutische Unternehmer stellte die Ergebnisse der Studie ALCYONE dar, in welcher Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber der Kombination Bortezomib + Melphalan + Prednison verglichen wird. Für die Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt herangezogen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie liegt für den Endpunkt Gesamtmortalität vor, welcher im Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird. Ein vom Ausmaß geringfügiger Vorteil liegt in der Morbidität für den Endpunkt Fatigue vor. Kein statistisch signifikanter Unterschied liegt im Bereich der Lebensqualität vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen stehen sich Vor- und Nachteile gegenüber.

Aufgrund der fehlenden Verblindung wird die Verzerrung für die Ergebnisse der Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) als hoch eingestuft. Unsicherheiten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ergeben sich zum einen daraus, dass in der Gesamtpopulation Patienten enthalten sind, welche für eine ASZT nach aktuellen Kriterien geeignet sind, und aus einer nicht-zulassungskonformen, jedoch dieser als hinreichend angenähert eingestuften Dosierung von Bortezomib im Kontrollarm.

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

Der Beschluss ist bis zum 1. März 2022 befristet.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

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

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: 13. Februar 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplen Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. Die Therapiekosten für die Folgejahre sind, sofern abweichend von den dargestellten Therapiekosten für das erste Behandlungsjahr, in der folgenden Herleitung aufgeführt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 6: 1x wöchentlich Woche 7 - 54: 1x alle 3 Wochen	22 Beh. ²	1	22
	<u>Folgejahr:</u> 1x alle 4 Wochen	13 Beh. ²	1	13

² Behandlungen

Bortezomib	2x wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4, 5 des ersten 6-Wochen-Zyklus Anschließend je Zyklus: 1x wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4, 5	9 Zyklen	8 (Zyklus 1) 4 (Zyklus 2-9)	40
Melphalan	Tag 1 – 4 der 6-Wochen-Zyklen	9 Zyklen	4	36
Prednison	Tag 2 – 4 der 6-Wochen-Zyklen	9 Zyklen	3	27
Zweckmäßige Vergleichstherapie^a				
<i>Bortezomib + Melphalan + Prednison</i>				
Bortezomib	<u>6-Wochen-Zyklus</u> Zyklen 1 – 4: an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Zyklen 5 – 9: an den Tagen 1, 8, 22, 29	9 Zyklen	8 (Zyklus 1-4) 4 (Zyklus 5-9)	52
Melphalan	Tag 1 – 4 der 6-Wochen-Zyklen	9 Zyklen	4	36
Prednison	Tag 1 – 4 der 6-Wochen-Zyklen	9 Zyklen	4	36
<i>Thalidomid + Melphalan + Prednison</i>				
Thalidomid	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Tag 1 – 42 der 6-Wochen-Zyklen	9 Zyklen	42	378
	<u>Folgejahr:</u> Tag 1 – 42 der 6-Wochen-Zyklen	3 Zyklen	42	126
Melphalan	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Tag 1 – 4 der 6-Wochen-	9 Zyklen	4	36

	Zyklen			
	<u>Folgejahr:</u> Tag 1 – 4 der 6-Wochen- Zyklen	3 Zyklen	4	12
Prednison	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Tag 1 – 4 der 6-Wochen- Zyklen	9 Zyklen	4	36
	<u>Folgejahr:</u> Tag 1 – 4 der 6-Wochen- Zyklen	3 Zyklen	4	12
<i>Lenalidomid + Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 der 28 Tage-Zyklen	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 der 28 Tage-Zyklen	13 Zyklen	4	52
<p>^a Neben den aufgeführten Kombinationstherapien stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.</p>				

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab	16 mg/kg	1232 mg	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>1. Jahr</u> 22	<u>1. Jahr</u> 66 DFL, 400 mg 22 DFL, 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 39 DFL, 400 mg 13 DFL, 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	40	40 DFL, 3,5 mg
Melphalan	9 mg/m ²	17,1 mg	9 x 2 mg	36	325 FTA, 2 mg
Prednison	60 mg/m ²	114 mg	6 x 20mg	27	200TAB, 20mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie^a					
<i>Bortezomib + Melphalan + Prednison</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	52	52 DFL, 3,5 mg
Melphalan	9 mg/m ²	17,1 mg	9 x 2 mg	36	325 FTA, 2 mg
Prednison	60 mg/m ²	114 mg	6 x 20mg	36	220 TAB, 20 mg
<i>Thalidomid + Melphalan + Prednison</i>					
Thalidomid	200 mg	200 mg	4 x 50 mg	<u>1. Jahr</u> 378 <u>Folgejahr</u> 126	<u>1. Jahr</u> 1512 HKP, 50 mg <u>Folgejahr</u> 504 HKP
Melphalan	0,25 mg/kg	19,25 mg	10 x 2 mg	<u>1. Jahr</u> 36 <u>Folgejahr</u> 12	<u>1. Jahr</u> 360 FTA, 2 mg <u>Folgejahr</u> 120 FTA
Prednison	2 mg/kg	154 mg	3 x 50 mg	<u>1. Jahr</u> 36 <u>Folgejahr</u> 12	<u>1. Jahr</u> 108 TAB, 50 mg <u>Folgejahr</u> 36 TAB

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Lenalidomid + Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 TAB, 40 mg
^a Neben den aufgeführten Kombinationstherapien stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.					
DFL: Durchstechflaschen, FTA: Filmtablette, HKP: Hartkapsel, TAB: Tablette					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab	400 mg, 1 DFL	1 979,51 €	1,77 €	109,78 €	1 867,96 €
	100 mg, 1 DFL	506,67	1,77 €	27,44 €	4 77,46 €
Bortezomib	3,5 mg, 1 DFL	1 643,25 €	1,77 €	104,10 €	1 537,38 €
Melphalan	2 mg, 50 FTA	162,70 €	1,77 €	73,80 €	87,13 €

Prednison	20 mg, 100 TAB	28,95 € ³	1,77 €	1,42 €	25,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib	3,5 mg, 1 DFL	1 643,25 €	1,77 €	104,10 €	1 537,38 €
Melphalan	2 mg, 50 FTA	162,70 €	1,77 €	73,80 €	87,13 €
Melphalan	2 mg, 25 FTA	94,43 €	1,77 €	42,18 €	50,48 €
Prednison	20 mg, 100 TAB	28,95 € ³	1,77 €	1,42 €	25,76 €
Prednison	20 mg, 20 TAB	15,08 € ³	1,77 €	0,32 €	12,99 €
Prednison	50 mg, 50 TAB	67,72 € ³	1,77 €	4,49 €	61,46 €
Thalidomid	50 mg, 28 HKP	499,25 €	1,77 €	27,93 €	469,55 €
Lenalidomid	25 mg 21 HKP	8 054,46 €	1,77 €	459,41 €	7 593,28 €
Dexamethason	40 mg 50 TAB	187,70 € ³	1,77 €	13,98 €	171,95 €

Stand Lauer-Tab: 1. März 2019

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.

³ Festbetrag (Stufe I)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug vorg. gesetzl. Rabatte [§ 130; § 130a SGB V]	Kosten pro Leistung ⁴	Behandlungstage pro Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Prämedikation⁵					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,59 € ⁶ 10 x 4 mg	14,38 € [1,77 €; 0,44 €]	7,19 €	<u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 158,18 € <u>Folgejahr</u> 93,47 €
Paracetamol ⁷ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁸ 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 1,50 € - <u>Folgejahr</u> 0,88 €
	1,06 € ⁸ 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €	<u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 2,13 € <u>Folgejahr</u> 1,26 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. ⁹	18,56 € 5 x 4 mg	14,76 € [1,77 €; 2,03 €]	5,90 €	<u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 129,89 € <u>Folgejahr</u> 76,75 €
Postmedikation⁵					
Prednison	28,95 € ⁶ 100 x 20 mg	25,76 € [1,77 €; 1,42 €]	0,26 €	<u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 5,67 € <u>Folgejahr</u> 3,35 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

⁴ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag

⁵ laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: September 2018)

⁶ Festbetrag (Stufe I)

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 – 1000 mg zurückgegriffen.

⁸ Festbetrag (Stufe I)

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels)

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.“

⁹ Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. 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 sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 20. April 2018, eingegangen am 20. April 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Mai 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. Mai 2018 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 28. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Oktober 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Daratumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Dezember 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 12. Februar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. März 2019 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Februar 2019 5. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom)

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. April 2019 (BAnz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 15. Februar 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Daratumumab

Beschluss vom: 22. März 2019

In Kraft getreten am: 22. März 2019

BAnz AT 16.05.2019 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31.08.2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

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

Studie ALCYONE: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP) vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP)

3. Datenschnitt, Gesamtpopulation

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
	350	n.e. 59 (16,9)	356	n.e. 83 (23,3)	0,68 [0,49; 0,95] 0,023

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-66) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	350	NA [32,16; NA] 134 (38,3)	356	19,12 [17,91; 20,37] 223 (62,6)	0,43 [0,35; 0,54] < 0,0001
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
Fatigue					
	350	n. e. [21,2; n. b.] 127 (36,3)	356	15,9 [9,3; 20,6] 147 (41,3)	0,74 [0,58; 0,94] 0,015
Übelkeit und Erbrechen					
	350	n. e. 107 (30,6)	356	n. e. [27,4; n. b.] 101 (28,4)	0,90 [0,68; 1,18] 0,453
Schmerz					
	350	n. e. [25,1; n. b.] 116 (33,1)	356	27,2 [18,0; n. b.] 121 (34,0)	0,84 [0,65; 1,08] 0,174
Dyspnoe					
	350	31,3 [27,5; n. b.] 113 (32,3)	356	33,6 [27,2; n. b.] 105 (29,5)	0,96 [0,73; 1,25] 0,758
Schlaflosigkeit					
	350	n. e. [21,6; n. b.] 124 (35,4)	356	n. e. [18,0; n. b.] 119 (33,4)	0,90 [0,70; 1,16] 0,422
Appetitlosigkeit					
	350	n. e. [24,4; n. b.] 116 (33,1)	356	34,6 [27,3; n. b.] 102 (28,7)	1,05 [0,80; 1,38] 0,709
Obstipation					
	350	33,7 [33,6; n. b.] 107 (30,6)	356	29,0 [27,3; n. b.] 103 (28,9)	0,90 [0,68; 1,18] 0,427
Diarrhoe					
	350	n. e. 95 (27,1)	356	n. e. [27,4; n. b.] 91 (25,6)	0,93 [0,69; 1,24] 0,606

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
		Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 12 MW [95 %-KI]		Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 12 MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ^c							
	k.A.	57,9 (20,2)	8,1 [6,1; 0,1]	k.A.	60,3 (20,6)	9,5 [7,4; 11,7]	-1,4 [-4,2; 1,3] 0,313
		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>			Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b							
	350	NA [30,19; NA] 101 (28,9)		356	NA [24,61; NA] 108 (30,3)		0,78 [0,59; 1,02] 0,0730
Verschlechterung ≥ 7 Punkte ^b							
	350	NA [27,66; NA] 111 (31,7)		356	25,10 [21,88; NA] 118 (33,1)		0,78 [0,60; 1,02] 0,0688

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)							
allgemeiner Gesundheitszustand							
	350	n. e. [30,1; n. b.] 98 (28,0)		356	n. e. [25,1; n. b.] 105 (29,5)		0,80 [0,61; 1,06] 0,124
Rollenfunktion							
	350	28,1 [21,8; n. b.] 129 (36,9)		356	24,6 [12,2; n. b.] 129 (36,2)		0,89 [0,70; 1,14] 0,371
emotionale Funktion							
	350	36,3 [n. b.; n. b.] 90 (25,7)		356	32,5 [28,8; n. b.] 85 (23,9)		0,92 [0,68; 1,24] 0,576
körperliche Funktion							
	350	36,3 [30,2; 36,3] 99 (28,3)		356	29,0 [23,3; n. b.] 108 (30,3)		0,78 [0,59; 1,04] 0,089

kognitive Funktion					
	350	17,5 [9,1; 24,1] 154 (44,0)	356	16,6 [11,3; 23,6] 146 (41,0)	1,02 [0,81; 1,29] 0,863
soziale Funktion					
	350	n. e. [20,3; n. b.] 125 (35,7)	356	25,4 [17,1; n. b.] 120 (33,7)	0,95 [0,74; 1,22] 0,675

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	346	0,2 [0,1; 0,3] 335 (96,8)	354	0,3 [0,3; 0,3] 342 (96,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	346	n. e. [23,5; n. b.] 151 (43,6)	354	n. e. 115 (32,5)	1,20 [0,93; 1,54] 0,154
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	346	0,6 [0,5; 1,0] 274 (79,2)	354	1,0 [0,7; 1,1] 276 (78,0)	1,07 [0,90; 1,27] 0,432
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
aller Wirkstoffkomponenten					
	346	n. e. 22 (6,4)	354	n. e. 33 (9,3)	0,48 [0,26; 0,86] 0,013
irgendeiner Wirkstoffkomponente					
Keine Daten vorhanden					
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)					
	346	n. e. 83 (24,0)	354	n. e. 42 (11,9)	1,85 [1,27; 2,71] 0,001

Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])					
	346	n. e. 20 (5,8)	354	n. e. 8 (2,3)	2,38 [1,04; 5,44] 0,040
Periphere Neuropathien (UEs)					
	346	n. e. 110 (31,8)	354	n. e. 133 (37,6)	0,75 [0,58; 0,96] 0,025
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)					
	346	n. e. [31,1; n. b.] 140 (40,5)	354	n. e. 74 (20,9)	1,91 [1,43; 2,55] < 0,001
<p>^a: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)</p> <p>^b: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>^c: Es lagen nur für den 1. Datenschnitt MMRM-Auswertungen vor. In die Analyse eingegangen sind Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren danach.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NA: nicht abschätzbar; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

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

Ca. 3.380 – 3.900 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: 13. Februar 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplen Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten: ⁶

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab	133 789,48 €
Bortezomib	61 495,20 €
Melphalan	573,26 €
Prednison	51,52 €
gesamt	195 909,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	295,24 € – 295,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ^a	
<i>Bortezomib + Melphalan + Prednison</i>	
Bortezomib	79 943,76 €
Melphalan	573,26 €
Prednison	64,51 €
gesamt	80 581,53 €
<i>Thalidomid + Melphalan + Prednison</i>	
Thalidomid	25 355,70 €
Melphalan	627,34 €
Prednison	132,75 €
gesamt	26 115,79 €

⁶ Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

<i>Lenalidomid + Dexamethason</i>	
Lenalidomid	98 712,64 €
Dexamethason	178,83 €
gesamt	98 891,47 €
^a Neben den aufgeführten Kombinationstherapien stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6 / 1 2 / 8	22	1562 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8 / 1 4 / 8	40	3240 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ^a					
<i>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8 / 4 4 / 5	52	4212 €
^a Neben den aufgeführten Kombinationstherapien stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.					

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. März 2022 befristet.**

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

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 16. Mai 2019
BANz AT 16.05.2019 B5
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Daratumumab
(neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom)**

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BANz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 15. Februar 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Daratumumab

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie ALCYONE: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP) vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP)

3. Datenschnitt, Gesamtpopulation

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a

Gesamtüberleben

	350	n. e. 59 (16,9)	356	n. e. 83 (23,3)	0,68 [0,49; 0,95] 0,023
--	-----	--------------------	-----	--------------------	-------------------------------

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^b

	350	NA [32,16; NA] 134 (38,3)	356	19,12 [17,91; 20,37] 223 (62,6)	0,43 [0,35; 0,54] < 0,0001
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------------	----------------------------------

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)

Fatigue

	350	n. e. [21,2; n. b.] 127 (36,3)	356	15,9 [9,3; 20,6] 147 (41,3)	0,74 [0,58; 0,94] 0,015
--	-----	--------------------------------------	-----	-----------------------------------	-------------------------------

Übelkeit und Erbrechen

	350	n. e. 107 (30,6)	356	n. e. [27,4; n. b.] 101 (28,4)	0,90 [0,68; 1,18] 0,453
--	-----	---------------------	-----	--------------------------------------	-------------------------------

Schmerz

	350	n. e. [25,1; n. b.] 116 (33,1)	356	27,2 [18,0; n. b.] 121 (34,0)	0,84 [0,65; 1,08] 0,174
--	-----	--------------------------------------	-----	-------------------------------------	-------------------------------

Dyspnoe

	350	31,3 [27,5; n. b.] 113 (32,3)	356	33,6 [27,2; n. b.] 105 (29,5)	0,96 [0,73; 1,25] 0,758
--	-----	-------------------------------------	-----	-------------------------------------	-------------------------------

Schlaflosigkeit

	350	n. e. [21,6; n. b.] 124 (35,4)	356	n. e. [18,0; n. b.] 119 (33,4)	0,90 [0,70; 1,16] 0,422
--	-----	--------------------------------------	-----	--------------------------------------	-------------------------------

Appetitlosigkeit

	350	n. e. [24,4; n. b.] 116 (33,1)	356	34,6 [27,3; n. b.] 102 (28,7)	1,05 [0,80; 1,38] 0,709
--	-----	--------------------------------------	-----	-------------------------------------	-------------------------------

Obstipation

	350	33,7 [33,6; n. b.] 107 (30,6)	356	29,0 [27,3; n. b.] 103 (28,9)	0,90 [0,68; 1,18] 0,427
--	-----	-------------------------------------	-----	-------------------------------------	-------------------------------

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-66) sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison			Bortezomib + Melphalan + Prednison			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Diarrhoe							
	350	n. e. 95 (27,1)		356	n. e. [27,4; n. b.] 91 (25,6)		0,93 [0,69; 1,24] 0,606
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison			Bortezomib + Melphalan + Prednison			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 12 MW [95 %-KI]	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 12 MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn^c							
	k. A.	57,9 (20,2)	8,1 [6,1; 0,1]	k. A.	60,3 (20,6)	9,5 [7,4; 11,7]	-1,4 [-4,2; 1,3] 0,313
Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison			Bortezomib + Melphalan + Prednison			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Verschlechterung ≥ 10 Punkte^b							
	350	NA [30,19; NA] 101 (28,9)		356	NA [24,61; NA] 108 (30,3)		0,78 [0,59; 1,02] 0,0730
Verschlechterung ≥ 7 Punkte^b							
	350	NA [27,66; NA] 111 (31,7)		356	25,10 [21,88; NA] 118 (33,1)		0,78 [0,60; 1,02] 0,0688
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)							
allgemeiner Gesundheitszustand							
	350	n. e. [30,1; n. b.] 98 (28,0)		356	n. e. [25,1; n. b.] 105 (29,5)		0,80 [0,61; 1,06] 0,124
Rollenfunktion							
	350	28,1 [21,8; n. b.] 129 (36,9)		356	24,6 [12,2; n. b.] 129 (36,2)		0,89 [0,70; 1,14] 0,371
emotionale Funktion							
	350	36,3 [n. b.; n. b.] 90 (25,7)		356	32,5 [28,8; n. b.] 85 (23,9)		0,92 [0,68; 1,24] 0,576
körperliche Funktion							
	350	36,3 [30,2; 36,3] 99 (28,3)		356	29,0 [23,3; n. b.] 108 (30,3)		0,78 [0,59; 1,04] 0,089



Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
kognitive Funktion					
	350	17,5 [9,1; 24,1] 154 (44,0)	356	16,6 [11,3; 23,6] 146 (41,0)	1,02 [0,81; 1,29] 0,863
soziale Funktion					
	350	n. e. [20,3; n. b.] 125 (35,7)	356	25,4 [17,1; n. b.] 120 (33,7)	0,95 [0,74; 1,22] 0,675
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	346	0,2 [0,1; 0,3] 335 (96,8)	354	0,3 [0,3; 0,3] 342 (96,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	346	n. e. [23,5; n. b.] 151 (43,6)	354	n. e. 115 (32,5)	1,20 [0,93; 1,54] 0,154
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	346	0,6 [0,5; 1,0] 274 (79,2)	354	1,0 [0,7; 1,1] 276 (78,0)	1,07 [0,90; 1,27] 0,432
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
aller Wirkstoffkomponenten					
	346	n. e. 22 (6,4)	354	n. e. 33 (9,3)	0,48 [0,26; 0,86] 0,013
irgendeiner Wirkstoffkomponente					
	Keine Daten vorhanden				
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)					
	346	n. e. 83 (24,0)	354	n. e. 42 (11,9)	1,85 [1,27; 2,71] 0,001
Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])					
	346	n. e. 20 (5,8)	354	n. e. 8 (2,3)	2,38 [1,04; 5,44] 0,040
Periphere Neuropathien (UEs)					
	346	n. e. 110 (31,8)	354	n. e. 133 (37,6)	0,75 [0,58; 0,96] 0,025



Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)					
	346	n. e. [31,1; n. b.] 140 (40,5)	354	n. e. 74 (20,9)	1,91 [1,43; 2,55] < 0,001

a HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

b Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

c Es lagen nur für den 1. Datenschnitt MMRM-Auswertungen vor. In die Analyse eingegangen sind Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren danach.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NA: nicht abschätzbar; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

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

Ca. 3 380 bis 3 900 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: 13. Februar 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplen Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:²

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab	133 789,48 €
Bortezomib	61 495,20 €
Melphalan	573,26 €
Prednison	51,52 €
gesamt	195 909,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	295,24 € bis 295,87 €

² Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:^a	
<i>Bortezomib + Melphalan + Prednison</i>	
Bortezomib	79 943,76 €
Melphalan	573,26 €
Prednison	64,51 €
gesamt	80 581,53 €
<i>Thalidomid + Melphalan + Prednison</i>	
Thalidomid	25 355,70 €
Melphalan	627,34 €
Prednison	132,75 €
gesamt	26 115,79 €
<i>Lenalidomid + Dexamethason</i>	
Lenalidomid	98 712,64 €
Dexamethason	178,83 €
gesamt	98 891,47 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6/1 2/8	22	1 562 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8/1 4/8	40	3 240 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:^a

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8/4 4/5	52	4 212 €
------------	---	------	------------	----	---------

a Neben den aufgeführten Kombinationstherapien stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. März 2022 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. September 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Daratumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2019 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 1. März 2019 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 Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) - [Seite 18](#)
Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2019
- **Beschlussfassung:** Ende März 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403)

- [Modul 1 \(342,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2619/2018-09-28_Modul1_Daratumumab.pdf)
- [Modul 2 \(264,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2621/2018-09-28_Modul2_Daratumumab.pdf)
- [Modul 3 \(763,0 kB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/402/>

02.01.2019

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2622/2018-09-28_Modul3A_Daratumumab.pdf)

- **Modul 4 (9,6 MB, PDF)**

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2623/2018-09-28_Modul4A_Daratumumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,4 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2625/2018-10-01_Informationen-zVT_Daratumumab-D-403.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daratumumab (Darzalex®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ist:

- eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes.

Stand der Information: November 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2019 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung IQWiG (1,0 MB, PDF)**

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2019
- Mündliche Anhörung: 11.02.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 04.02.2019 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Daratumumab%20-%202018-10-01-D-403>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Daratumumab - 2018-10-01-D-403*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 11.02.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.02.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/234/>)
- [Verfahren vom 01.05.2017 \(Verfahren eingestellt\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/290/>)
- [Verfahren vom 15.08.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/307/>)

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.02.2019 um 11:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

- 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**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen Cilag GmbH	
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	10.01.2019
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	17.01.2019
Amgen GmbH	21.01.2019
Prof. Dr. Hermann Einsele Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II Universitätsklinikum Würzburg	21.01.2019
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.01.2019
Takeda GmbH	23.01.2019
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2019

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
Janssen Cilag GmbH						
Sindern, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Eisele, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Potthoff, Hr. Dr.	ja	nein	nein			
Englisch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Dethling, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Fischer, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Schöhl, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lebioda, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Hartmann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Naumann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG						
Ratsch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pitura, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Germa-speaking Myeloma Multicenter Group						
Röllig, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Knop, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Weisel, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Celgene GmbH						
Brech, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hofmann-Xu, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Janssen Cilag GmbH

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Daratumumab, Darzalex®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 02. Januar 2019 zu Daratumumab (Handelsname Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.</p> <p>Janssen wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird jeweils auf die Kommentierungen im spezifischen Teil verwiesen.</p>
<p>1. <u>Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30</u></p> <p>Das IQWiG zieht die Symptomskala Fatigue des Erhebungsinstruments European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, da es Fatigue nicht als ein schwerwiegendes / schweres Symptom einschätzt. Janssen stellt klar, dass die Fatigue als schwerwiegend zu betrachten und deshalb der Vorteil bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue bei der Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen ist.</p>	
<p>2. <u>Spezifische unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung leitet das IQWiG in den Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SUE)</i>, <i>Gefäßkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse, UE vom CTCAE (Common Terminology Criteria Adverse Events)-Grad ≥3)</i> und <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)</i> einen höheren Schaden ab, der zur Herabstufung des Zusatznutzens herangezogen wird. Janssen zeigt, dass der höhere Schaden in diesen SOC's nicht zu mehr Therapieabbrüchen und zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
führt. Der Schaden in diesen SOC erscheint daher – auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung – nicht von einer Bedeutung, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigt.	
3. Studienpopulation Das IQWiG zieht zur Nutzenbewertung die Gesamtpopulation heran und leitet auf dessen Basis einen Zusatznutzen ab. Es äußert, dass die Operationalisierung der Subgruppe EMA-Definition „ASCT (Autologous Stem Cell Transplantation)-Nichteignung“ EMA-Population (im Folgenden als Subgruppe EMA-Definition bezeichnet) als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation angesehen wird, jedoch die Gesamtpopulation und Subgruppe EMA-Definition der Studie mit Unsicherheiten belegt sind. Janssen liefert mit dieser Stellungnahme die Patientencharakteristika sowie die vom IQWiG definierten spezifischen UEs für die Subgruppe EMA-Definition nach und zeigt, dass Patientencharakteristika und das Nebenwirkungsprofil zwischen Gesamtpopulation und Subgruppe EMA-Definition vergleichbar sind. Damit erhöht sich die Sicherheit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation.	
Weiterhin wird noch zu folgenden Themen Stellung genommen: 4. MRD-Negativität 5. Verbesserung der EORTC QLQ C30-Skalen um eine MCID von ≥10 Punkten 6. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 7. Angaben zu Jahrestherapiekosten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32 Z. 14	<p>1. Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30</p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung:</u></p> <p><i>Die Symptomskala Fatigue des Fragebogens EORTC QLQ-C30 wird als nicht schweres / nicht schwerwiegendes Symptom angesehen, da aus dem Dossier des pU nicht hervorgeht, dass die Symptome der Patientinnen und Patienten in einem Bereich liegen, der als schwer / schwerwiegend anzusehen wäre.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG stuft den Endpunkt Fatigue als nicht schwerwiegendes / nicht schweres Symptom ein und bewertet daher den Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen lediglich als geringfügig, so dass der Endpunkt Fatigue nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>Die Betrachtung der Ergebnisse des Endpunktes Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue um eine minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von ≥ 10 Punkten zeigt zum 3. Datenschnitt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für den Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP)-Arm im Vergleich zum Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP)-Arm (D-VMP: n=127/N=350 (36,3 %) VMP: n=147/N=356 (41,3 %) [HR: 0,74; 95 % KI: 0,58, 0,94; p=0,0150]). Das Risiko einer Verschlechterung in der Symptomskala Fatigue ist damit im D-VMP Arm um annähernd 30 % reduziert. Zum 3. Datenschnitt beträgt die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im VMP-Arm 15,93 Monate und ist im D-VMP-Arm noch nicht erreicht. Für den 1. Datenschnitt ist die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 8 Monate im D-VMP-Arm</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber dem VMP-Arm verlängert. Diese schon im Nutzendossier präsentierten Ergebnisse stellen aus Sicht von Janssen einen patientenrelevanten Vorteil für den D-VMP Arm dar.</p> <p>Diese Einschätzung wird gestützt durch die Ergebnisse einer Studie, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität von niederländischen Krebspatienten in ihrem letzten Lebensjahr untersucht hat [1]. Die Patienten dieser Studie sind nach Alter und Geschlecht vergleichbar mit den Patienten der Studie ALCYONE. Diese Studie zeigt, dass Patienten in dem letzten Lebensjahr einen mittleren Wert in der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Fatigue von 38-57 Punkten aufweisen. Aus der gleichen Studie ergibt sich ein Wert für die Fatigue von 23 Punkten für eine alters- und geschlechtsgematchte Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung [1].</p> <p>Betrachtet man diejenigen Patienten aus der ALCYONE Studie, die eine Verschlechterung des Symptoms um eine MCID von ≥ 10 Punkten erfahren, zeigt sich im D-VMP-Arm im Mittel ein Fatigue-Wert von 50 Punkten und im VMP-Arm von 48 Punkten [2]. Im Median erreichen die Patienten nach der Verschlechterung des Symptoms sowohl im D-VMP-Arm als auch im VMP-Arm einen Wert der Fatigue von 44 Punkten [2]. Auch dies bestätigt, dass der Vorteil in der Symptomskala Fatigue von patientenrelevanter Bedeutung ist. Daher scheint die Einstufung der Fatigue als schwerwiegendes Symptom gerechtfertigt, so dass die Effekte in der Symptomskala Fatigue zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten.</p> <p>Insgesamt kann in der Studie ALCYONE gezeigt werden, dass die Krankheitslast durch Fatigue durch eine Verschlechterung derart erhöht wird, dass im Mittel vergleichbare Werte wie für Krebserkrankte im letzten Lebensjahr vorliegen. Diese Verschlechterung wird im D-VMP Arm um 8 Monate (1. Datenschnitt) verzögert. Dies verdeutlicht nochmals die Patientenrelevanz dieser Ergebnisse.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Vorteile in dem Endpunkt Fatigue sind von patientenrelevanter Bedeutung und sollten daher zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Aufgrund der Verringerung des schwerwiegenden Symptoms Fatigue ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen.</p>	<p>Ein statistisch signifikanter, im Ausmaß geringer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag für das Symptom Fatigue vor: Die Anzahl der Patienten, die eine Verschlechterung von ≥ 10 Punkten erfahren haben, war im Daratumumab-Arm signifikant kleiner als jene im Kontrollarm ($n = 127$ (36,3 %) vs. $n = 147$ (41,3 %); HR = 0,74 [0,58; 0,94], $p = 0,015$).</p> <p>Es liegt somit ein Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie hinsichtlich der Symptomatik vor.</p>
S. 36 Z. 7	<p>2. Spezifische unerwünschte Ereignisse <u>IQWiG Dossierbewertung:</u> <i>Neben dem positiven Effekt für das Gesamtüberleben zeigen sich bei den Nebenwirkungen 1 positiver Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich und 3 negative Effekte, 2 mit dem Ausmaß beträchtlich und 1 mit dem Ausmaß gering. Die negativen Effekte relativieren die positiven Effekte, stellen diese – insbesondere in Bezug auf das Gesamtüberleben – jedoch nicht gänzlich infrage.</i></p>	<p>Im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen sowohl Vor- als auch Nachteile von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber der Dreifachkombination Bortezomib,</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>In Bezug auf den Bericht des IQWiG wird zu folgenden Punkten Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)</i> B. SOC <i>Gefäßkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥3])</i> C. SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)</i> D. High Level Term (HLT) <i>Periphere Neuropathien (UEs)</i> E. Einfluss der unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile auf die Lebensqualität <p>A. SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)</i></p> <p>Dieser im Dossier dargestellte und diskutierte Schaden wird in der Bewertung vom IQWiG zur Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>In der Detailbetrachtung der SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)</i> zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE einen statistisch signifikanten Nachteil für den D-VMP-Arm (Abbildung 1). Der Unterschied in den Kurven manifestiert sich dabei während des ersten 6-wöchigen Zyklus, anschließend folgt ein paralleler Verlauf.</p>	<p>Melphalan und Prednison vor. Statistisch signifikante Nachteile zuungunsten der Daratumumab-Vierfachkombination existieren für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)“ (D-VMP: n = 83 (24,0 %), VMP: n = 42 (11,9 %); HR: 1,85 [1,27; 2,71], p = 0,001), „Gefäßkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“ (D-VMP: n = 20 (5,8 %), VMP: n = 8 (2,3 %); HR: 2,38 [1,04; 5,44], p = 0,040) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)“ (D-VMP: n = 140 (40,5 %), VMP: n = 74 (20,9 %); HR: 1,91 [1,43; 2,55], p < 0,001). Ein statistisch signifikanter, im Ausmaß geringfügiger Vorteil zugunsten von Daratumumab besteht für den Endpunkt „Periphere Neuropathien (UEs)“ (D-VMP: n = 110 (31,8 %), VMP: n =</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																
	<div data-bbox="273 563 1234 1273"> <table border="1" data-bbox="324 1141 1220 1220"> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>18</td> <td>21</td> <td>24</td> <td>27</td> <td>30</td> <td>33</td> <td>36</td> <td>39</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>D-VMP</td> <td>346</td> <td>279</td> <td>264</td> <td>247</td> <td>229</td> <td>213</td> <td>197</td> <td>174</td> <td>164</td> <td>119</td> <td>70</td> <td>26</td> <td>8</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>VMP</td> <td>354</td> <td>305</td> <td>288</td> <td>235</td> <td>220</td> <td>0</td> <td>18</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table> </div> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.</p>		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	D-VMP	346	279	264	247	229	213	197	174	164	119	70	26	8	0		VMP	354	305	288	235	220	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0	<p>133 (37,6 %); HR: 0,75 [0,58; 0,96], p = 0,025).</p> <p>Insgesamt liegen in der Kategorie Nebenwirkungen somit Vorteile der Daratumumab-Kombination hinsichtlich der Therapieabbrüche sowie Vor- als auch Nachteile in Bezug auf die spezifischen Nebenwirkungen vor. Da sich die Nachteile bei einigen spezifischen UEs nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und UE (CTCAE-Grad 3-4) widerspiegeln, werden sie nicht zur Herabstufung des Zusatznutzens herangezogen.</p>
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42																																			
D-VMP	346	279	264	247	229	213	197	174	164	119	70	26	8	0																																				
VMP	354	305	288	235	220	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0																																			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

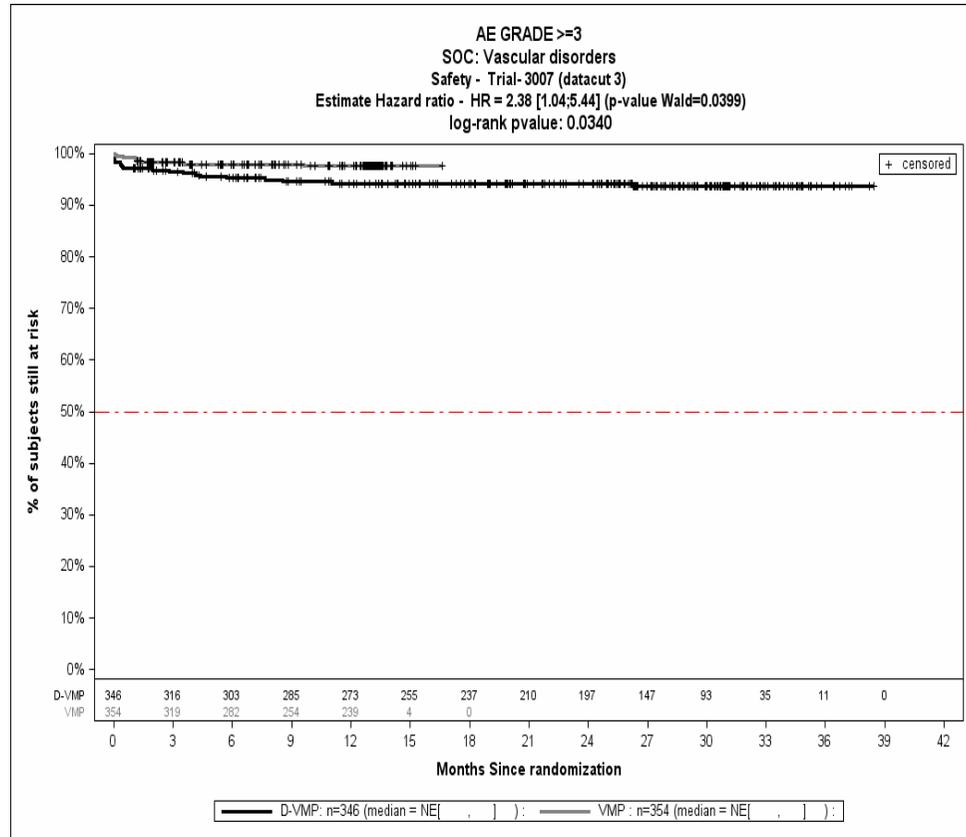
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten der SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)</i>.</p> <p>Es zeigt sich ein höherer Schaden in der SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)</i>, der jedoch nicht zu Unterschieden in den Therapieabbrüchen in dieser SOC (D-VMP: n=5; (VMP): n=6) führt.</p> <p>Die klinische Betrachtung dieser SOC zeigt, dass der höhere Schaden während des ersten Zyklus auftritt. Die Infektionen während des ersten Zyklus lassen sich mit der vorgegebenen Prämedikation mit Dexamethason vor der Daratumumab Infusion erklären. Glucocorticoide gehen grundsätzlich mit einer höheren Infektionsneigung einher [3]. Ab dem zweiten Zyklus wird die wöchentliche Gabe von Daratumumab auf eine Gabe alle drei Wochen reduziert. Die Ereignisse in dieser SOC sind behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen. Eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund der Ergebnisse in dieser SOC erscheinen daher als nicht gerechtfertigt.</p> <p>B. SOC Gefäßkrankungen (schwere UE [CTCAE-Grad ≥3])</p> <p>Im Dossier wurde die SOC <i>Gefäßkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥3])</i> dargestellt jedoch nicht gesondert diskutiert. Von 28 Patienten, die in der SOC <i>Gefäßkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥3])</i> erfasst wurden, entfallen 3/4 auf den Preferred Term (PT) Hypertonie.</p> <p>In der Detailbetrachtung der SOC <i>Gefäßkrankung (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])</i> zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten Auftreten einen statistisch signifikanten</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nachteil für den D-VMP-Arm (Abbildung 2).	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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



Zusammenfassende Dokumentation
 Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); AE: Adverse Event.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten SOC *Gefäßkrankung (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])*.

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. 42 Z. 26	<p>3. Studienpopulation</p> <p><u>IQWiG-Dossierbewertung:</u></p> <p><i>Ein Vergleich der Ergebnisse der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung [siehe Anhang C]) mit denen der Gesamtpopulation zeigt allerdings, dass die Größe des Effekts für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich ist (Patientencharakteristika und Ergebnisse für die spezifischen UEs liegen für die Teilpopulation [ASZT-Nichteignung] nicht vor).</i></p> <p>Patientencharakteristika der Gesamtpopulation und der Subgruppe EMA-Definition</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Janssen stimmt der Entscheidung des IQWiG zu, aufgrund der sehr ähnlichen Ergebnisse der Gesamtpopulation und der Subgruppe EMA-Definition, die Gesamtpopulation zur Bewertung heranzuziehen. Um die Sicherheit zu vergrößern, dass die Größe der Effekte in den Endpunkten der Gesamtgesamtpopulation mit denen der Subgruppe EMA-Definition sehr ähnlich ist, werden die Daten zu den Patientencharakteristika und der vom IQWiG definierten spezifischen UEs hiermit nachgereicht.</p> <p>Die European Medicines Agency (EMA) fordert in ihrem Bewertungsbericht zur Zulassungserweiterung die Bildung einer Subgruppe in Hinblick auf die Nichteignung zur Stammzelltransplantation, um die Eignung der gesamten Studienpopulation für das angestrebte Anwendungsgebiet einschätzen zu können. Es wird entsprechend der EMA-Definition zur „ASCT-Nichteignung“ die folgende Subgruppe gebildet:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																							
	<p>Subgruppe EMA-Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten • Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2 • Patienten ≥70 Jahre <p>Ein Vergleich der Patientencharakteristika der Gesamtpopulation und der Subgruppe EMA-Definition wird zur Bekräftigung der Ähnlichkeit beider Populationen dargestellt (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation (ALCYONE) und der Teilpopulation („ASCT-Nichteignung“ EMA-Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Charakteristika</th> <th colspan="3">Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)</th> <th colspan="3">ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population</th> </tr> <tr> <th>D-VMP</th> <th>VMP</th> <th>Gesamt</th> <th>D-VMP</th> <th>VMP</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Demografische Charakteristika</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>350</td> <td>356</td> <td>706</td> <td>273</td> <td>270</td> <td>543</td> </tr> <tr> <td>Jahre MW (SD)</td> <td>71,3 (6,66)</td> <td>71,5 (5,82)</td> <td>71,4 (6,25)</td> <td>72,5 (7,03)</td> <td>72,9 (6,03)</td> <td>72,7 (6,55)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>71,0</td> <td>71,0</td> <td>71,0</td> <td>73,0</td> <td>73,0</td> <td>73,0</td> </tr> <tr> <td>Spannweite</td> <td>(40; 93)</td> <td>(50; 91)</td> <td>(40; 93)</td> <td>(40; 93)</td> <td>(50; 91)</td> <td>(40; 93)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakteristika	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population			D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt	Demografische Charakteristika							Alter							N	350	356	706	273	270	543	Jahre MW (SD)	71,3 (6,66)	71,5 (5,82)	71,4 (6,25)	72,5 (7,03)	72,9 (6,03)	72,7 (6,55)	Median	71,0	71,0	71,0	73,0	73,0	73,0	Spannweite	(40; 93)	(50; 91)	(40; 93)	(40; 93)	(50; 91)	(40; 93)	
Charakteristika	Gesamtpopulation ALCYONE (ITT-Population)			ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population																																																					
	D-VMP	VMP	Gesamt	D-VMP	VMP	Gesamt																																																			
Demografische Charakteristika																																																									
Alter																																																									
N	350	356	706	273	270	543																																																			
Jahre MW (SD)	71,3 (6,66)	71,5 (5,82)	71,4 (6,25)	72,5 (7,03)	72,9 (6,03)	72,7 (6,55)																																																			
Median	71,0	71,0	71,0	73,0	73,0	73,0																																																			
Spannweite	(40; 93)	(50; 91)	(40; 93)	(40; 93)	(50; 91)	(40; 93)																																																			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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>							
	<65 Jahre n (%)	36 (10,3)	24 (6,7)	60 (8,5)	36 (13,2 %)	22 (8,1 %)	58 (10,7 %)	
	65-<75 Jahre n (%)	210 (60,0)	225 (63,2)	435 (61,6)	133 (48,7 %)	141 (52,2 %)	274 (50,5 %)	
	≥75 Jahre n (%)	104 (29,7)	107 (30,1)	211 (29,9)	104 (38,1 %)	107 (39,6 %)	211 (38,9 %)	
	Geschlecht							
	N	350	356	706	273	270	543	
	Männlich n (%)	160 (45,7)	167 (46,9)	327 (46,3)	128 (46,9 %)	121 (44,8 %)	249 (45,9 %)	
	Weiblich n (%)	190 (54,3)	189 (53,1)	379 (53,7)	145 (53,1 %)	149 (55,2 %)	294 (54,1 %)	
	Ethnizität („ethnicity“)							
	N	350	356	706	273	270	543	
	Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	24 (6,9)	16 (4,5)	40 (5,7)	21 (7,7 %)	11 (4,1 %)	32 (5,9 %)	
	Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	320 (91,4)	332 (93,3)	652 (92,4)	247 (90,5 %)	252 (93,3 %)	499 (91,9 %)	
	Unbekannt n (%)	2 (0,6)	4 (1,1)	6 (0,8)	2 (0,7 %)	3 (1,1 %)	5 (0,9 %)	
	Nicht berichtet n (%)	(1,1)	4 (1,1)	8 (1,1)	3 (1,1 %)	4 (1,5 %)	7 (1,3 %)	
	Herkunft („race“)							
	N	350	356	706	273	270	543	
	Weiß n (%)	297 (84,9)	304 (85,4)	601 (85,1)	233 (85,3 %)	234 (86,7 %)	467 (86,0 %)	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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>							
	Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	3 (0,9)	3 (0,8)	6 (0,8)	3 (1,1 %)	2 (0,7 %)	5 (0,9 %)	
	Asiatisch n (%)	47 (13,5)	45 (12,6)	92 (13,0)	34 (12,5 %)	31 (11,5 %)	65 (12,0 %)	
	Andere n (%) ^a	1 (0,3)	3 (0,8)	4 (0,6)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	3 (0,6 %)	
	Unbekannt n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,1)	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)	
	Nicht berichtet n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,4 %)	
	Gewicht							
	N	350	356	706	273	270	543	
	Gewicht MW kg (SD)	70,82 (14,728)	71,89 (14,691)	71,36 (14,709)	71,00 (15,140)	71,38 (14,752)	71,19 (14,936)	
	Median kg	69,00	71,00	70,00	69,00	70,00	70,00	
	Spannweite kg	(38,5-142,0)	(30,1-115,0)	(30,1-142,0)	(38,5; 142,0)	(30,1; 115,0)	(30,1; 142,0)	
	<50 kg n (%)	17 (4,9)	19 (5,3)	36 (5,1)	12 (4,4 %)	13 (4,8 %)	25 (4,6 %)	
	50-64 kg n (%)	104 (29,7)	97 (27,2)	201 (28,5)	78 (28,6 %)	78 (28,9 %)	156 (28,7 %)	
	65-85 kg n (%)	184 (52,6)	176 (49,4)	360 (51,0)	147 (53,8 %)	136 (50,4 %)	283 (52,1 %)	
	>85 kg n (%)	45 (12,9)	64 (18,0)	09 (15,4)	36 (13,2 %)	43 (15,9 %)	79 (14,5 %)	
	Größe							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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>							
	N	350	356	706	273	270	543	
	Größe MW cm (SD)	162,7 (9,65)	163,3 (10,16)	163,0 (9,91)	162,8 (9,55)	162,6 (9,98)	162,7 (9,76)	
	Median cm	162,4	163,0	163,0	162,8	163,0	163,0	
	Spannweite cm	(137; 186)	(125; 190)	(125; 190)	(137; 185)	(125; 187)	(125; 187)	
	Körperoberfläche							
	N	350	356	706	273	270	543	
	Körperoberfläche MW cm (SD)	1,782 (0,218 7)	1,799 (0,223 5)	1,790 (0,221 1)	1,784 (0,221 8)	1,788 (0,222 9)	1,786 (0,222 1)	
	Median cm	1,776	1,810	1,792	1,776	1,797	1,784	
	Spannweite cm	(1,24; 2,68)	(1,07; 2,39)	(1,07; 2,68)	(1,24; 2,68)	(1,07; 2,39)	(1,07; 2,68)	
	ECOG-PS zu Baseline							
	N	350	356	706	273	270	543	
	0 n (%)	78 (22,3)	99 (27,8)	177 (25,1)	60 (22,0 %)	69 (25,6 %)	129 (23,8 %)	
	1 n (%)	182 (52,0)	173 (48,6)	355 (50,3)	123 (45,1 %)	117 (43,3 %)	240 (44,2 %)	
	2 n (%)	90 (25,7)	84 (23,6)	174 (24,6)	90 (33,0 %)	84 (31,1 %)	174 (32,0 %)	
	Krankheitsspezifische Charakteristika							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Myelom-Typ (Immunfixation oder Serum-FLC)</p> <p>N</p> <p>IgG n (%)</p> <p>IgA n (%)</p> <p>IgM n (%)</p> <p>IgD n (%)</p> <p>IgE n (%)</p> <p>FLC n (%)</p> <p>FLC Kappa n ()</p> <p>FLC Lambda n (%)</p> <p>Biklonal n (%)</p> <p>Negative Immunfixation n (%)</p> <p>Messbare Erkrankung^b</p> <p>N</p> <p>Serum</p> <p>IgG n (%)</p>	<p>350</p> <p>224 (64,0)</p> <p>73 (20,9)</p> <p>1 (0,3)</p> <p>7 (2,0)</p> <p>0</p> <p>36 (10,3)</p> <p>23 (6,6)</p> <p>13 (3,7)</p> <p>5 (1,4)</p> <p>4 (1,1)</p> <p>350</p> <p>143 (40,9)</p>	<p>356</p> <p>229 (64,3)</p> <p>82 (23,0)</p> <p>1 (0,3)</p> <p>2(0,6)</p> <p>0</p> <p>33 (9,3)</p> <p>17 (4,8)</p> <p>16 (4,5)</p> <p>4 (1,1)</p> <p>5 (1,4)</p> <p>356</p> <p>140 (39,3)</p>	<p>706</p> <p>453 (64,2)</p> <p>155 (22,0)</p> <p>2 (0,3)</p> <p>9 (1,3)</p> <p>0</p> <p>69 (9,8)</p> <p>40 (5,7)</p> <p>29 (4,1)</p> <p>9 (1,3)</p> <p>9 (1,3)</p> <p>706</p> <p>283 (40,1)</p>	<p>273</p> <p>177 (64,8 %)</p> <p>57 (20,9 %)</p> <p>1 (0,4 %)</p> <p>5 (1,8 %)</p> <p>0</p> <p>26 (9,5 %)</p> <p>18 (6,6 %)</p> <p>8 (2,9 %)</p> <p>3 (1,1 %)</p> <p>4 (1,5 %)</p> <p>273</p> <p>113 (41,4)</p>	<p>270</p> <p>173 (64,1 %)</p> <p>59 (21,9 %)</p> <p>1 (0,4 %)</p> <p>1 (0,4 %)</p> <p>0</p> <p>28 (10,4 %)</p> <p>15 (5,6 %)</p> <p>3 (4,8 %)</p> <p>4 (1,5 %)</p> <p>4 (1,5 %)</p> <p>270</p> <p>108 (40,0)</p>	<p>543</p> <p>350 (64,5 %)</p> <p>116 (21,4 %)</p> <p>2 (0,4 %)</p> <p>6 (1,1 %)</p> <p>0</p> <p>54 (9,9 %)</p> <p>33 (6,1 %)</p> <p>21 (3,9 %)</p> <p>7 (1,3 %)</p> <p>8 (1,5 %)</p> <p>543</p> <p>221 (40,7)</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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>							
					%)	%)	%)	
	IgA n (%)	49 (14,0)	53 (14,9)	102 (14,4)	38 (13,9 %)	43 (15,9 %)	81 (14,9 %)	
	Andere ^c n (%)	6 (1,7)	3 (0,8)	9 (1,3)	4 (1,5 %)	2 (0,7 %)	6 (1,1 %)	
	Serum und Urin	91 (26,0)	105 (29,5)	196 (27,8)	70 (25,6 %)	73 (27,0 %)	143 (26,3 %)	
	Nur Urin n (%)	43 (12,3)	37 (10,4)	80 (11,3)	34 (12,5 %)	28 (10,4 %)	62 (11,4 %)	
	Nur Serum FLC n (%)	18 (5,1)	18 (5,1)	36 (5,1)	14 (5,1 %)	16 (5,9 %)	30 (5,5 %)	
	ISS ^d							
	N	350	356	706	273	270	543	
	I n (%)	69 (19,7)	67 (18,8)	136 (19,3)	47 (17,2 %)	47 (17,4 %)	94 (17,3 %)	
	II n (%)	139 (39,7)	160 (44,9)	299 (42,4)	113 (41,4 %)	121 (44,8 %)	234 (43,1 %)	
	III n (%)	142 (40,6)	129 (36,2)	271 (38,4)	113 (41,4 %)	102 (37,8 %)	15 (39,6 %)	
	Zeit von Diagnose bis Randomisierung							
	N	350	356	706	273	270	543	
	MW Monate (SD)	1,09 (1,056)	1,27 (1,737)	1,18 (1,442)	1,15 (1,096)	1,30 (1,898)	1,22 (1,548)	
	Median Monate	0,76	0,82	0,79	0,82	0,82	0,82	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Spannweite Monate	(0,1; 11,4)	(0,1; 25,3)	(0,1; 25,3)	(0,2; 11,4)	(0,1; 25,3)	(0,1; 25,3)	
	Zahl der lytischen Knochenläsionen							
N		350	356	706	273	270	543	
keine		71 (20,3)	83 (23,3)	154 (21,8)	60 (22,0 %)	60 (22,2 %)	120 (22,1 %)	
1-3 n (%)		81 (23,1)	79 (22,2)	160 (22,7)	61 (22,3 %)	61 (22,6 %)	122 (22,5 %)	
4-10 n (%)		64 (18,3)	71 (19,9)	135 (19,1)	52 (19,0 %)	53 (19,6 %)	105 (19,3 %)	
>10 n (%)		134 (38,3)	123 (34,6)	257 (36,4)	100 (36,6 %)	96 (35,6 %)	196 (36,1 %)	
	Myelom-assoziierte Osteopenie							
N		349	356	705	273	270	543	
Ja n (%)		177 (50,7)	160 (44,9)	337 (47,8)	138 (50,5 %)	131 (48,5 %)	269 (49,5 %)	
Nein n (%)		172 (49,3)	196 (55,1)	368 (52,2)	135 (49,5 %)	139 (51,5 %)	274 (50,5 %)	
	Anzahl extramedulläre Plasmozytome							
N		350	356	706	273	270	543	
n (%)		334 (95,4)	336 (94,4)	670 (94,9)	259 (94,9 %)	255 (94,4 %)	514 (94,7 %)	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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>							
	≥1 n (%)	16 (4,6)	20 (5,6)	36 (5,1)	14 (5,1 %)	15 (5,6 %)	29 (5,3 %)	
	Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks							
N		350	356	706	273	70	543	
	Ja n (%)	350 (100,0)	356 (100,0)	706 (100,0)	273 (100,0 %)	270 (100,0 %)	543 (100,0 %)	
	Nein n (%)	0	0	0	0	0		
	Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)							
		350	356	706	273	270	543	
	<10 n (%)	13 (3,7)	3 (0,8)	16 (2,3)	1 (4,0 %)	3 (1,1 %)	14 (2,6 %)	
	10-30 n (%)	126 (36,0)	140 (39,3)	266 (37,7)	98 (35,9 %)	111 (41,1 %)	209 (38,5 %)	
	>30 n (%)	211 (60,3)	213 (59,8)	424 (60,1)	164 (60,1 %)	156 (57,8 %)	320 (58,9 %)	
	Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)							
N		147	158	305	113	118	231	
	<10 n (%)	5 (3,4)	4 (2,5)	9 (3,0)	5 (4,4 %)	4 (3,4 %)	9 (3,9 %)	
	10-30 n (%)	35 (23,8)	43 (27,2)	78 (25,6)	26 (23,0 %)	33 (28,0 %)	59 (25,5 %)	
	>30 n (%)	107 (72,8)	111 (70,3)	218 (71,5)	82 (72,6)	81 (68,6)	163 (70,6)	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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>							
					%)	%)	%)	
	Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)							
N	326	318	644	254	243	497		
<10 n (%)	21 (6,4)	13 (4,1)	34 (5,3)	15 (5,9 %)	9 (3,7 %)	24 (4,8 %)		
10-30 n (%)	146 (44,8)	157 (49,4)	303 (47,0)	113 (44,5 %)	125 (51,4 %)	238 (47,9 %)		
>30 n (%)	159 (48,8)	148 (46,5)	307 (47,7)	126 (49,6 %)	109 (44,9 %)	235 (47,3 %)		
	Zytogenetisches Risikoprofil^e							
N	314	302	616	241	227	468		
Standard-Risiko n (%)	61 (83,1)	257 (85,1)	518 (84,1)	197 (81,7 %)	192 (84,6 %)	389 (83,1 %)		
Hohes Risiko n (%)	53 (16,9)	45 (14,9)	98 (15,9)	44 (18,3 %)	35 (15,4 %)	79 (16,9 %)		
del17p n (%)	29 (9,2)	27 (8,9)	56 (9,1)	4 (10,0 %)	23 (10,1 %)	47 (10,0 %)		
t(4;14) n (%)	25 (8,0)	17 (5,6)	42 (6,8)	22 (9,1 %)	13 (5,7 %)	35 (7,5 %)		
t(14;16) n (%)	6 (1,9)	6 (2,0)	12 (1,9)	5 (2,1 %)	3 (1,3 %)	8 (1,7 %)		
<p>a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „andere“ aufgeführt. b: Beinhaltet auch Patienten ohne im Serum oder Urin messbare Krankheitsaktivität. c: Beinhaltet IgD, IgM, IgE und biklonale Antikörper.</p>								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>d: ISS basiert auf der Kombination von Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin. e: Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung. Prozentsätze sind mit der Anzahl an Patienten N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet. Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.</p> <p>Die Patientencharakteristika der Subgruppe EMA-Definition sind mit den Patientencharakteristika der Studienpopulation der Studie ALCYONE für alle Merkmale außer denjenigen, die zur Bildung der Subgruppe herangezogen worden sind (Alter und ECOG-Status) in sehr guter Übereinstimmung. Damit besteht kein zusätzliches Verzerrungspotenzial bei der Bildung der Subgruppe und die Unsicherheit wird verringert.</p> <p>Spezifische UEs der Gesamtpopulation und der Subgruppe EMA-Definition Die spezifischen UEs, die vom IQWiG in der Nutzenbewertung herangezogen werden, werden zur Bekräftigung der Ähnlichkeit der Gesamtpopulation und der Subgruppe EMA-Definition dargestellt (Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 2: Übersicht über Spezifische UEs in der Gesamtpopulation und der Subgruppe EMA-Definition</p>	

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>							
	ALCYONE	Patienten n/N^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR^b [95 %-KI] p-Wert	RR^b [95 %-KI] p-Wert	RD^b [95 %-KI] p-Wert	HR^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert^d
	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)^e							
	Gesamte Studienpopulation							
	D-VMP	83/346 (24,0 %)	NA [NA; NA]	2,38 [1,58; 3,59] p<0,0001	2,02 [1,44; 2,83] p<0,0001	12,10 % [6,50 %; 17,70 %] p<0,0001	1,85 [1,27; 2,71] p=0,0014	0,0011
	VMP	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]					
	Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population							
	D-VMP	70 / 270 (25,9 %)	NA [NA; NA]	2,88 [1,79; 4,62] p<0,0001	2,35 [1,59; 3,48]; p<0,0001	14,90 % [8,50 %; 21,20 %]; p<0,0001	2,17 [1,40; 3,35]; p=0,0005	0,0004
	VMP	30 / 271 (11,1 %)	NA [NA; NA]					
	SOC Gefäßkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])^e							
	Gesamte Studienpopulation							
	D-VMP	20/346 (5,8 %)	NA [NA; NA]	2,67 [1,15; 6,19] p=0,0282	2,54 [1,14; 5,66] p=0,0180	3,50 % [0,60 %; 6,40 %] p=0,0176	2,38 [1,04; 5,44] p=0,0399	0,0340
	VMP	8/354 (2,3 %)	NA [NA; NA]					
	Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population							
	D-VMP	17 / 270	NA	2,98	2,80	4,10 %	2,641	0,0351

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>							
		(6,3 %)	[NA; NA]	[1,15; 7,68]; p=0,0310	[1,14; 6,90]; p=0,0192	[0,70 %; 7,40 %]; p=0,0183	[1,032; 6,757]; p=0,0427	
	VMP	6 / 271 (2,2 %)	NA [NA; NA]					
	HLT Periphere Neuropathien (UEs) °							
	Gesamte Studienpopulation							
	D-VMP	110/346 (31,8 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,57; 1,06] p=0,1248	0,85 [0,69; 1,04] p=0,1068	-5,80 % [-12,80 %; 1,20 %] p=0,1068	0,75 [0,58; 0,96] p=0,0245	0,0233
	VMP	133/354 (37,6 %)	NA [NA; NA]					
	Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population							
	D-VMP	80 / 271 (29,5 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,47; 0,97]; p=0,0412	0,77 [0,61; 0,98]; p=0,0332	-8,70 % [-16,70 %; - 0,70 %]; p=0,0325	0,665 [0,494; 0,895]; p=0,0071	0,0065
	VMP	103 / 269 (38,3 %)	NA [NA; NA]					
	SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs) °							
	Gesamte Studienpopulation							
	D-VMP	140/346 (40,5 %)	NA [31,08; NA]	2,62 [1,87; 3,66] p<0,0001	1,95 [1,53; 2,47] p<0,0001	19,70 % [13,00 %; 26,30 %] p<0,0001	1,91 [1,43; 2,55] p<0,0001	<0,0001
	VMP	74/354 (20,9 %)	NA [NA; NA]					
	Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population							

Um als nicht geeignet für die autologe Stammzelltransplantation (ASZT) eingeschätzt zu werden,

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)
	D-VMP	110 / 270 (40,7 %)	NA [31,080; NA]	2,57 [1,75; 3,76]; p<0,0001	1,92 [1,47; 2,52]; p<0,0001	19,60 % [12,00 %; 27,20 %]; p<0,0001	1,982 [1,431; 2,746]; p<0,0001	<0,0001	<p>mussten die Patienten laut Einschlusskriterien mindestens 65 Jahre alt sein oder bedeutende Komorbiditäten aufweisen. Seit Beginn der Studie unterlagen die Kriterien zur Einstufung der Eignung für eine ASZT einem Wandel. Demgemäß hat das biologische Alter unter Berücksichtigung von relevanten Komorbiditäten gegenüber dem chronologischen Alter an Bedeutung gewonnen. Daraus resultierend sind möglicherweise Patienten in die Studie eingeschlossen worden, welche laut aktuellen Kriterien für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet wären. Um diesem zu begegnen, wurden auf Forderung der EMA vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten für eine Teilpopulation ASZT-Nichteignung</p>
VMP	58 / 271 (21,4 %)	NA [NA; NA]	<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: 3. Datenschnitt (12.06.2018) Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.</p>						
<p>Die Größe der Effekte in den spezifischen UEs der Gesamtpopulation und der Subgruppe EMA-Definition sind sich sehr ähnlich.</p> <p>Insgesamt bekräftigen diese nachgereichten Daten zu den Patientencharakteristika und den</p>									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spezifischen UEs zusätzlich, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation und der Subgruppe EMA-Definition sehr ähnlich sind und daher die Gesamtpopulation zur Bewertung herangezogen werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> III. Keine IV.</p>	<p>dargelegt, welche auf Basis der Kriterien Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder Alter 65 – 69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre operationalisiert war. Von dieser sind im D-VMP-Arm 78 % und im VMP-Arm 76 % der Patienten der Gesamtpopulation umfasst.</p> <p>Für beide Populationen ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht für eine ASZT infrage gekommen wären, unklar ist. Zwar ist das vom pU gewählte Vorgehen zur Operationalisierung der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) nachvollziehbar und wird als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation angesehen. Dennoch ist die resultierende Teilpopulation, wie die</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Gesamtpopulation, mit Unsicherheit behaftet, da die Einschätzung der ASZT-Nichteignung patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen müsste. Die dafür notwendigen Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln. Ein Vergleich der Ergebnisse der Teilpopulation mit denen der Gesamtpopulation zeigt allerdings, dass die Größe des Effekts für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich ist. Daher wird für Nutzenbewertung die Gesamtpopulation herangezogen.
G-BA Beratungsgespräch 2018-B-052	<p>4. MRD-Negativität</p> <p><u>G-BA Beratungsgespräch:</u></p> <p><i>Der prädiktive Stellenwert der MDR-Negativität für das vorliegende Anwendungsgebiet ist unklar. Da es sich trotz dessen um einen relevanten Prognosefaktor handeln kann, wird die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt im Dossier befürwortet.</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
S. 10 Z. 23	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im vorgelegten Dossier werden für den Endpunkt <i>MRD-Negativität</i> Daten zum 1. Datenschnitt präsentiert. Für den 3. Datenschnitt lagen die Daten bis zum Abgabedatum des Dossiers am 28.09.2018 nicht vor. In der Zwischenzeit stehen diese Daten zur Verfügung und werden im Folgenden dargestellt (Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse für Morbidität – MRD-Negativität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="300 906 1487 1378"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ALCYONE</th> <th>D-VMP</th> <th>VMP</th> <th colspan="3">D-VMP vs. VMP</th> </tr> <tr> <th>Patienten n/N^a (%)</th> <th>Patienten n/N^a (%)</th> <th>OR [95 %-KI] p-Wert^b</th> <th>RR [95 %-KI] p-Wert^b</th> <th>RD [95 %-KI] p-Wert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">1. Datenschnitt (12.06.2017)</td> </tr> <tr> <td>MRD-Negativität (Schwellenwert 10⁻⁵)</td> <td>78/350 (22,3 %)</td> <td>22/356 (6,2 %)</td> <td>4,36 [2,64; 7,21] p<0,0001</td> <td>3,62 [2,30; 5,68] p<0,0001</td> <td>16,10 % [11,10 %; 21,10 %] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="6">3. Datenschnitt (12.06.2018)</td> </tr> <tr> <td>MRD-Negativität (Schwellenwert 10⁻⁵)</td> <td>96/350 (27,4 %)</td> <td>25/356 (7,0 %)</td> <td>5,01 [3,13; 8,03] p<0,0001</td> <td>3,92 [2,59; 5,94] p<0,0001</td> <td>20,40 % [15,00 %; 25,80 %]</td> </tr> </tbody> </table>	ALCYONE	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP			Patienten n/N ^a (%)	Patienten n/N ^a (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	1. Datenschnitt (12.06.2017)						MRD-Negativität (Schwellenwert 10 ⁻⁵)	78/350 (22,3 %)	22/356 (6,2 %)	4,36 [2,64; 7,21] p<0,0001	3,62 [2,30; 5,68] p<0,0001	16,10 % [11,10 %; 21,10 %] p<0,0001	3. Datenschnitt (12.06.2018)						MRD-Negativität (Schwellenwert 10 ⁻⁵)	96/350 (27,4 %)	25/356 (7,0 %)	5,01 [3,13; 8,03] p<0,0001	3,92 [2,59; 5,94] p<0,0001	20,40 % [15,00 %; 25,80 %]	
ALCYONE	D-VMP		VMP	D-VMP vs. VMP																																	
	Patienten n/N ^a (%)	Patienten n/N ^a (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b																																
1. Datenschnitt (12.06.2017)																																					
MRD-Negativität (Schwellenwert 10 ⁻⁵)	78/350 (22,3 %)	22/356 (6,2 %)	4,36 [2,64; 7,21] p<0,0001	3,62 [2,30; 5,68] p<0,0001	16,10 % [11,10 %; 21,10 %] p<0,0001																																
3. Datenschnitt (12.06.2018)																																					
MRD-Negativität (Schwellenwert 10 ⁻⁵)	96/350 (27,4 %)	25/356 (7,0 %)	5,01 [3,13; 8,03] p<0,0001	3,92 [2,59; 5,94] p<0,0001	20,40 % [15,00 %; 25,80 %]																																

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="300 528 1485 834"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>p<0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="6"> a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. </td> </tr> </table> <p>Vom 1. zum 3. Datenschnitt nimmt die Anzahl der Patienten mit einer <i>MRD-Negativität</i> in beiden Armen zu. Zu beiden Datenschnitten erreichen im D-VMP-Arm deutlich mehr Patienten eine <i>MRD-Negativität</i> im Vergleich zum VMP-Arm, wobei dieser Unterschied jeweils statistisch hoch signifikant ist.</p> <p>Um der zunehmenden Bedeutung dieses Endpunktes Rechnung zu tragen und um die Relevanz des Endpunktes als valides Surrogat für das Überleben zu erhärten, wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modells der patientenrelevante Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> in Abhängigkeit von dem MRD-Status berechnet (Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse für Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Abhängigkeit vom MRD-Status</p>						p<0,0001	a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.						
					p<0,0001									
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.														

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

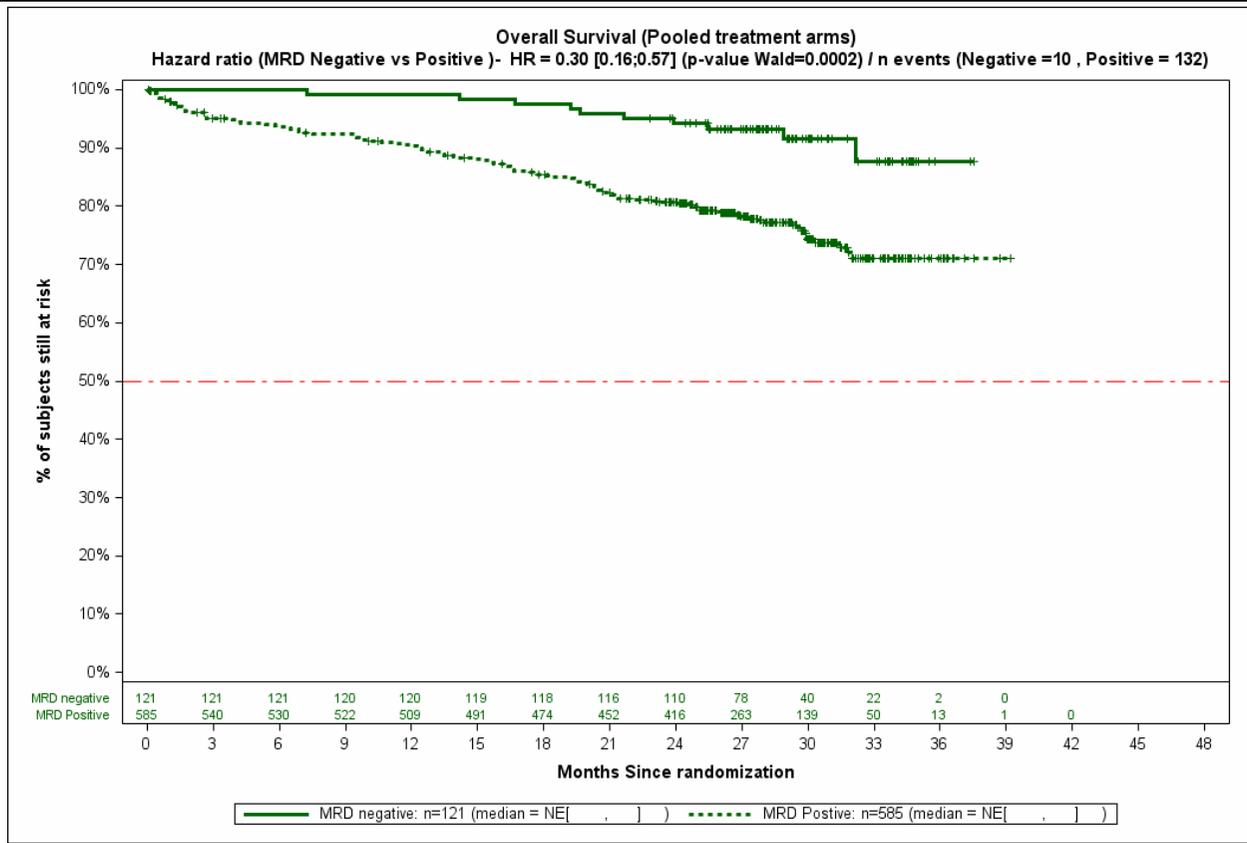
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert^d	
	3. Datenschnitt (12.06.2018)					
	ALCYONE ^a	D-VMP	59/350 (16,9 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,486; 0,949] p=0,0234	
		VMP	83/356 (23,3 %)	NA [NA; NA]		
	ALCYONE ^{b, c}	MRD-negativ	10/121 (8,26 %)	NA [NA; NA]	0,30 [0,16; 0,57] p=0,0002	
		MRD-positiv	132/585 (22,56 %)	NA [NA; NA]		
	<p>a: Analyse-Population: ITT-Population, N=Anzahl der Patienten im jeweiligen Studienarm.</p> <p>b: Analyse-Population: ITT-Population, N=Anzahl der Patienten der Studie ALCYONE mit dem jeweiligen MRD-Status.</p> <p>c: Der Test auf Interaktion zwischen Behandlung und MRD-Status aus dem stratifizierten Cox Proportional Hazard Modells zeigt keine statistische Signifikanz (p=0,2627).</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.</p> <p>Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n:</p>					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.</p> <p>Zum 3. Datenschnitt ist das Sterberisiko der Patienten im D-VMP-Arm statistisch signifikant um 32 % reduziert. Das mediane Gesamtüberleben wird jedoch in beiden Studienarmen nicht erreicht. Betrachtet man das Gesamtüberleben zum 3. Datenschnitt in Abhängigkeit vom MRD-Status, so zeigt sich ein statistisch signifikantes niedrigeres Sterberisiko für Patienten mit einem negativen MRD-Status. Auch in Abhängigkeit vom MRD-Status wird das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht.</p> <p>Die Abbildung 6 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für die Patienten der Studie ALCYONE in Abhängigkeit vom jeweiligen MRD-Status.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NE: Nicht erreicht.</p> <p>Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für die Patienten der Studie ALCYONE in Abhängigkeit vom jeweiligen MRD-Status.</p> <p>Diese Ergebnisse zeigen, dass in der Studie ALCYONE ein starker Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und Gesamtüberleben besteht. Sie stehen damit in Einklang mit Ergebnissen aus anderen Studien mit unbehandelten Myelompatienten, die für eine ASCT sowohl geeignet als auch nicht geeignet waren, in denen bereits ein Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und Gesamtüberleben gezeigt werden konnte [4], [5].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
S. 52 Z. 1 und 12	<p>5. Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Skalen um eine MCID von ≥ 10 Punkten</p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung:</u> <i>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte als klinisch sinnvolle Operationalisierung eingestuft und für die Nutzenbewertung herangezogen.</i></p>	<p>EORTC-QLQ C30 - Symptomskalen</p> <p>Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgt in der Studie ALCYONE anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ C30. Von den Symptomskalen werden Fatigue,</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG stuft ausschließlich die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte als klinisch sinnvolle Operationalisierung ein und zieht sie daher zur Nutzenbewertung heran. Die Zeit bis zur Verbesserung um mindestens 10 Punkte ist ebenso als klinisch sinnvolle Operationalisierung einzustufen und daher zur Nutzenbewertung heranzuziehen. Patienten mit einem Multiplen Myelom leiden zum Beginn der Therapie häufig unter einer reduzierten Lebensqualität oder den Erkrankungssymptomen. Im Verlaufe der Myelomtherapie können sich die Symptome und Lebensqualität nachhaltig verbessern und eine Vielzahl der Patienten profitiert für mehrere Jahre davon.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Zeit bis zur Verbesserung um mindestens 10 Punkte ist als klinisch sinnvolle Operationalisierung einzustufen. Auch die klinisch relevante Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Skalen ist in der Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe erfasst. Ein statistisch signifikanter, im Ausmaß geringer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag für das Symptom Fatigue vor: Die Anzahl der Patienten, die eine Verschlechterung von ≥ 10 Punkten erfahren haben, war im Daratumumab-Arm signifikant kleiner als jene im Kontrollarm ($n = 127$ (36,3 %) vs. $n = 147$ (41,3 %); HR = 0,74 [0,58; 0,94], $p = 0,015$).</p> <p>Es liegt somit ein Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie hinsichtlich der Symptomatik vor.</p> <p>EORTC-QLQ C30 - Funktionsskalen</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ALCYONE anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ C30 abgebildet. In keiner der Skalen (allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion bzw. sozialen Funktion) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Prüf- und Kontrollarm vor. Ein Zusatznutzen von Daratumumab ist in der Kategorie Lebensqualität somit nicht belegt.
S. 58,	<p>6. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung:</u> A. Berücksichtigung der Patienten mit Smoldering Multiplen Myelom (SMM) in der Zielpopulation</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Z. 14ff .</p> <p>S. 58, Z. 20 ff.</p> <p>S. 58, Z. 24 ff.</p> <p>S. 58 Z. 27</p>	<p><i>„zu Schritt 3) Der pU schließt sämtliche Patientinnen und Patienten mit Smouldering multiplern Myelom aus der Basispopulation aus. Damit sind auch diejenigen nicht berücksichtigt, die durch Progression zu einem späteren Zeitpunkt behandlungsbedürftig werden. Der pU diskutiert nicht, ob Patientinnen und Patienten, die erst im Krankheitsverlauf behandlungsbedürftig werden, den Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom laut Anwendungsgebiet zugerechnet werden könnten.“</i></p> <p>B. Verstorbene Patienten</p> <p><i>„zu Schritt 4) Es ist bei der Krankenkassendaten-Analyse unklar, aus welchem Grund die verstorbenen Patientinnen und Patienten im selben beziehungsweise anschließenden Quartal der Diagnose keine Therapie erhalten haben. Es kann nicht abschließend geklärt werden, ob sie für eine Therapie infrage gekommen wären.“</i></p> <p>C. Nicht klassifizierte Patienten im Rahmen der Krankenkassen Analyse (KKA)</p> <p><i>zu Schritt 5) Die nicht zuzuordnende Patientengruppe (16,2 %) aus der Krankenkassendaten-Analyse ist recht groß, sodass diese bei der Bestimmung der Anteile ausgeschlossen werden sollte.“</i></p> <p>D. Analysepopulation in der Marktforschungsdatenberechnung</p> <p><i>„Bei der Marktforschungsanalyse bleibt offen, aus welchem Grund sämtliche Patientinnen und Patienten in einer Erhaltungstherapie im Anschluss an eine ASZT nicht</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ff. S. 59 Z. 1 f.	<p><i>berücksichtigt wurden. Dadurch fehlt die Patientengruppe, die im selben Jahr eine ASZT und eine Erhaltungstherapie erhält und Teil der Grundgesamtheit wäre.“</i></p> <p>E. Berechnungsmethodik</p> <p><i>„Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU den Mittelwert dieser Anteilswerte und nicht eine Spanne der Anteilswerte für seine weitere Berechnung zugrunde legt.“</i></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Im Folgenden wird auf die IQWiG Dossierbewertung A-E eingegangen.</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Berücksichtigung der Patienten mit SMM in der Zielpopulation B. Verstorbene Patienten C. Nicht klassifizierte Patienten im Rahmen der KKA D. Analysepopulation in der Marktforschungsdatenberechnung E. Berechnungsmethodik <p>A. Berücksichtigung der Patienten mit SMM in der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG weist in seiner Bewertung darauf hin, dass im Rahmen der Berechnung der Zielpopulation sämtliche Patienten mit einem SMM aus der Basispopulation ausgeschlossen wurden.</p> <p>Die sehr restriktive Betrachtung der Patienten mit Multiplem Myelom lässt die SMM Patienten, die transformieren und ein unbehandeltes und behandlungsbedürftiges Multiples Myelom entwickeln, bei der Betrachtung der Zielpopulation unberücksichtigt. Um diese Patienten zu</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigen, wird die Arbeit von Kyle et al. herangezogen, die zeigt, dass ein bestimmter Anteil der SMM-Patienten innerhalb der ersten Jahre nach einer Multiplen Myelom Diagnose einen Progress erleidet und dadurch behandlungsbedürftig wird [6]. In dieser Studie werden zwischen 1970 und 1995 insgesamt 276 Patienten untersucht (8 % aller mit einem Multiplen Myelom diagnostizierten Patienten), die nach Kriterien der Mayo-Klinik der Definition eines SMM entsprechen. Die Patienten konnten innerhalb der 26-jährigen Studiendauer mindestens 10 Jahre individuell nachbeobachtet werden. Insgesamt erlitten 157 Patienten einen Progress zu einem Multiplen Myelom (56,9 %, im Median nach 4,8 Jahren) und 85 % der Patienten verstarben im Studienverlauf.</p> <p>Innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung erleiden 10 % der SMM-Patienten pro Jahr einen Progress, weitere 3 % erleiden in den folgenden 5 Jahren einen Progress und anschließend jeweils 1 % pro Jahr.</p> <p>Die Angaben von Kyle et al. wurden nun bei der Berechnung der Zielpopulation zugrunde gelegt, um den Anteil aller SMM-Patienten zu berechnen, welche durchschnittlich innerhalb der ersten 10 Jahre nach Diagnosestellung einen Progress erleiden und damit behandlungsbedürftig werden könnten [7].</p> <p>Insgesamt erleiden durchschnittlich 49 % aller SMM Patienten einen Progress zum Multiplen Myelom. Werden diese SMM-Patienten in die Zielpopulation eingeschlossen, so reduziert sich der Anteil an SMM-Patienten, die ausgeschlossen werden, von 8 % auf 4,1 % bzw. von 15 % auf 7,7 %. Aufgrund der Datenlage in der Literatur ist nicht davon auszugehen, dass alle SMM-Patienten im Krankheitsverlauf behandlungsbedürftig werden [8], [9], [10], sodass das hier beschriebene Vorgehen am wahrscheinlichsten der Versorgungsrealität entspricht.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>B. Verstorbene Patienten</p> <p>Die Anmerkung des IQWiG ist grundsätzlich nachvollziehbar, dennoch erscheint im vorliegenden Sachverhalt eine Abweichung davon gerechtfertigt.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die in der Analyse der Routinedaten nach einer Diagnosestellung innerhalb von 2 Quartalen ohne Myelomtherapie versterben nur für eine bestmögliche unterstützende (= supportive) Behandlungsmaßnahme (best supportive care, BSC) infrage kamen. Klinisch betrachtet würden die Patienten ebensowenig für eine Therapie mit D-VMP infrage kommen.</p> <p>Es erscheint unwahrscheinlich, dass grundsätzlich alle Patienten, die nach einer Diagnosestellung innerhalb von 2 Quartalen ohne Therapie versterben, in der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt werden können. Aus diesem klinischen Grund werden die Datenlage aus der Versorgungsrealität herangezogen und die Patienten aus der Betrachtung der Zielpopulation herausgerechnet.</p> <p>C. Nichtklassifizierte Patienten im Rahmen der KKA</p> <p>Die im Rahmen der Krankenkassendatenanalyse identifizierte Patientengruppe, die nicht einer bestimmten Multiplen Myelom Behandlung zu zuordnen sind (16,17 %), sollten nach Anmerkung des IQWiG aus der Grundgesamtheit zur Berechnung der Zielpopulation herausgerechnet werden.</p> <p>Um der Kritik des IQWiG zu begegnen, es handele sich um eine Unterschätzung der Zielpopulation, ist der Ausschluss dieser Patientengruppe bei der Bestimmung der Anteile für die Zielpopulation ein gangbarer Weg. Im Folgenden wurden die Anteile der für eine ASCT</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG merkt an, dass Patienten, die im selben Jahr eine ASCT und eine Erhaltungstherapie erhalten, für die Analyse eingeschlossen worden sind.</p> <p>Die Berechnung schließt alle Patienten in der ersten Therapielinie für das Jahr 2017 in die Analysepopulation ein, inklusive aller Patienten, die sich in einer Induktionstherapie für eine ASCT Behandlung befinden bzw. eine ASCT Behandlung erhalten. Alle Patienten, die bereits vor dem Einschlusszeitpunkt eine Induktionstherapie mit anschließender ASCT-Behandlung erhielten und sich z. B. in einer Erhaltungstherapie befinden – folglich nicht neu-diagnostiziert sind – werden nicht mit in die Analysepopulation eingeschlossen. Diese Patienten befinden sich zwar noch in der ersten Therapielinie, allerdings liegt ihre Diagnose und ihr Therapiebeginn im Zeitraum vor dem Einschluss für die Analyse. Durch dieses Vorgehen wird eine klare zeitliche Abgrenzung im Rahmen der Analyse für die ASCT-geeigneten und -ungeeigneten Patienten und Patientinnen ermöglicht.</p> <p>E. Berechnungsmethodik</p> <p>Das IQWiG merkt zum Berechnungsschritt 5 an, dass eher mit der Spanne der Anteilswerte anstatt mit dem Mittelwert hätte weiter gerechnet werden sollen.</p> <p>Um der Kritik des IQWiG entgegen zu kommen, wird die Herleitung der Zielpopulation dementsprechend angepasst. Damit wird die Spanne für die Zielpopulation insgesamt größer und begegnet damit der enthaltenen Unsicherheit und der vom IQWiG angemerkten Unterschätzung.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

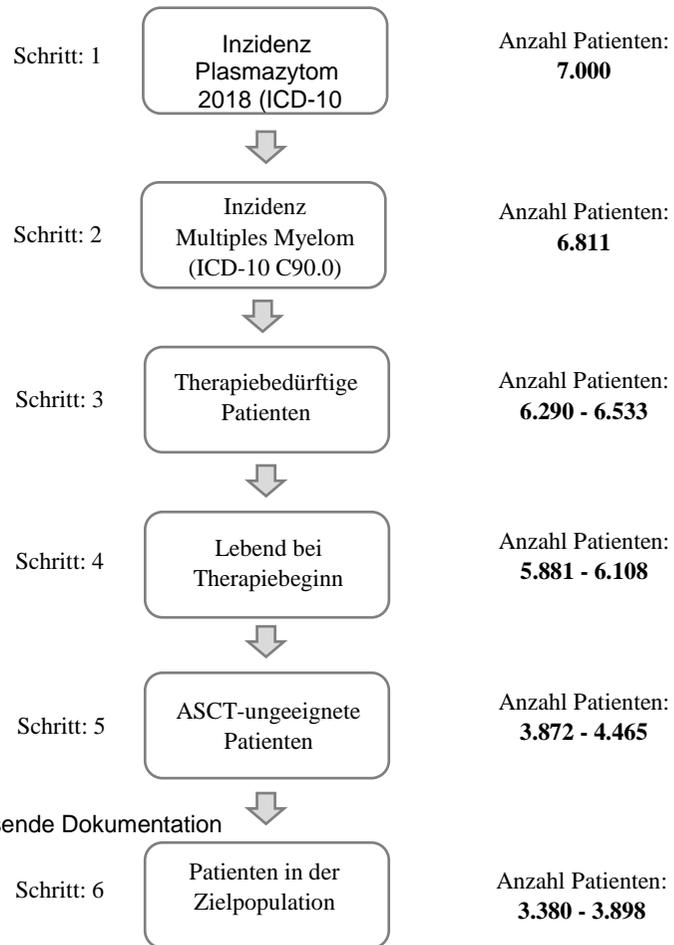
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Folgende Änderungen bezüglich der Herleitung der Zielpopulation resultieren aus den Anmerkungspunkten A-E.</p> <ul style="list-style-type: none">A. Zur Berücksichtigung des Anteils der SMM Patienten, die im Laufe ihrer Erkrankung behandlungsbedürftig werden, erfolgt die Anpassung der Herleitung für die Zielpopulation in Schritt 3. Dementsprechend wird die Spanne des Anteils an SMM Patienten von 8 % auf 4,1 % bzw. von 15 % auf 7,7 % korrigiert. Dies führt bei der Herleitung der Zielpopulation in Schritt 3 zu folgender Anzahl an Patienten 6.290 bis 6.533.B. Hinsichtlich der verstorbenen Patienten erfolgt keine weitere Anpassung in der Herleitung für die Zielpopulation.C. Unter Berücksichtigung der Anpassung der Analysepopulation im Rahmen der Routedatenuntersuchung erfolgte die Herleitung der Zielpopulation mit einem Anteil von 65,8 % ASCT nichtgeeignete Patienten anstatt 55,2 %. Die Herleitung für die Zielpopulation wird entsprechend in Schritt 5 angepasst auf 3.872 bis 4.465 Patienten.D. Hinsichtlich der Analysepopulation in der Berechnung der Marktforschungsdaten erfolgt keine weitere Anpassung für die Herleitung der Zielpopulation.E. Abschließend erfolgt eine Anpassung der Berechnungsmethode zur Herleitung der Zielpopulation in Schritt 5. Somit wird statt mit dem Mittelwert entsprechend mit den Anteilswerten die Zielpopulation hergeleitet. <p>FAZIT für die Herleitung der Zielpopulation:</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unter Berücksichtigung der Anmerkungen des IQWiG und der entsprechenden Anpassungen leitet sich die Zielpopulation für neudiagnostizierte multiple Myelom Patienten, die nicht für eine ASCT-Therapie in Frage kommen, wie in Abbildung 7 dargestellt her.	Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren zugrunde gelegt.

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)
-----------------	--	---

Abbildung 7: Flussdiagramm zur Berechnung der Zielpopulation von Daratumumab



Zusammenfassende Dokumentation

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. 61, Z. 24	<p>7. Angaben zu Jahrestherapiekosten</p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung:</u></p> <p><i>Es wäre eine getrennte Darstellung nach dem 1. Behandlungsjahr und Folgejahr notwendig.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Janssen folgt dem IQWiG in der Hinsicht, dass es zwingend erforderlich ist, konsequent sowohl die Kosten des 1. Behandlungsjahres als auch der Folgejahre für Kostenvergleiche des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzuziehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Änderung der Tabelle 3-20 in Modul 3 durch die nachfolgende Tabelle 5.</p> <p>Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ohne Jahrestherapiekosten GKV insgesamt)</p> <table border="1" data-bbox="277 1129 1480 1367"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1129 669 1321">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="669 1129 1079 1321">Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro; Jahr 1</th> <th data-bbox="1079 1129 1480 1321">Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro; Folgejahre / Jahr 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1321 669 1367">Zu bewertendes Arzneimittel</td> <td data-bbox="669 1321 1079 1367"></td> <td data-bbox="1079 1321 1480 1367"></td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro; Jahr 1	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro; Folgejahre / Jahr 2	Zu bewertendes Arzneimittel			<p>Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. Die Therapiekosten für die Folgejahre sind, sofern abweichend von den dargestellten Therapiekosten für das erste Behandlungsjahr, in der folgenden Herleitung aufgeführt.</p>
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro; Jahr 1	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro; Folgejahre / Jahr 2						
Zu bewertendes Arzneimittel								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	194.434,67 €	80.594,80 €	
	Zweckmäßige Vergleichstherapie			
	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison	79.093,75 €	1.537,38 €	
	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	99.084,50 €	99.084,50 €	
	Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	12.547,15 € - 25.191,10 €	4.808,45 € - 9.591,08 €	

Literaturverzeichnis

1. Raijmakers, N.J.H., et al., *Health-related quality of life among cancer patients in their last year of life: results from the PROFILES registry*. Support Care Cancer, 2018. **26**(10): p. 3397-3404.
2. Janssen-Cilag GmbH, *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3007 ALCYONE*. 2019.
3. AbZ-Pharma, *Fachinformation Dexamethason 4 mg/1 ml / 8 mg/2 ml Injektionslösung. Stand: Juli 2015*. 2015.
4. Mateos, M.V., et al., *GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators?* Blood, 2014. **124**(12): p. 1887-93.
5. Paiva, B., et al., *Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation*. Blood, 2008. **112**(10): p. 4017-23.
6. Kyle, R.A., et al., *Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. N Engl J Med, 2007. **356**(25): p. 2582-90.
7. Janssen-Cilag GmbH, *Berechnung der Zielpopulation*. 2019.
8. Rajkumar, S.V., *What's new in multiple myeloma?* Hematological Oncology, 2015. **33**: p. 101.
9. Mateos, M.V., et al., *Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smouldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(8): p. 1127-1136.
10. Landgren, O., *Shall we treat smoldering multiple myeloma in the near future?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017. **2017**(1): p. 194-204.

5.2 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	10.Januar 2019
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG,

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> In der zu bewertenden Indikation „Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind“ ist der pU der ursprünglichen Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt und wählt aus den vom G-BA genannten Optionen „Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison aus“. <p>Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Bewertung geändert (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 27.11.2018). Die neu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: „Eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes“</p> <p>Die Vorgehensweise des IQWiG, trotz der formalen Änderung der zVT die vom pU vorgelegten Daten im Dossier, die der ursprünglich festgelegten zVT entsprechen, dennoch als relevant für die Nutzenbewertung anzusehen, wird von GSK unterstützt. Diese Herangehensweise ist auch in anderen Konstellationen, in denen der G-BA während laufender, Dossier-relevanter Studien eine Änderung der zVT ausspricht, zu begrüßen.</p>	<p>Nach Beginn des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens hat sich eine neue Sachlage ergeben, welche eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderte. Infolgedessen wurde eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Von dieser ist die ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Das IQWiG stellt fest, dass Unsicherheiten in der Bewertung entstehen, da im Komparatorarm der Studie Bortezomib in einer von der Fachinformation abweichenden Dosierung verabreicht wurde, und merkt an, dass die Nutzenbewertung im Rahmen der Zulassung erfolgt, konstatiert aber auch: „Das in der Studie ALCYONE eingesetzte Bortezomib-Dosierungsschema wird allerdings in der vorliegenden Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Anwendung angesehen“. <p>Aus Sicht von GSK belegt der pU hinreichend, dass in mehreren Studien gezeigt wurde, dass das von der Zulassung abweichende Bortezomib-Dosierungsschema mit besserer Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit einhergeht und die abweichende Dosierung zudem in internationalen Leitlinien empfohlen wird. Hier sollte analog einer Änderung einer zVT aufgrund neuer medizinischer Erkenntnisse verfahren werden und die Umsetzung der neuen Evidenz nicht als Unsicherheit in der Nutzenbewertung gewertet werden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Des Weiteren sieht das IQWiG eine Unsicherheit in der Datengenerierung, dahingehend, dass es möglich sei, dass in die Studie auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die gemäß aktueller Kriterien für eine ASZT infrage gekommen wären.	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie ALCYONE. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird abgesehen</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von GSK obliegt es bei Studieneinschluss letztlich dem jeweiligen Prüfarzt, die Eignung eines Patienten für eine ASZT festzustellen oder bei Nichteignung hierfür den Patienten in die Studie einzuschließen.</p> <p>GSK sieht keine Rationale, wie hierdurch die Ergebnissicherheit der Studie beeinträchtigt werden könnte, zumal das IQWiG selbst schreibt: „Die Größe des Effekts ist in der Gesamtpopulation und der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich.“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund dieser beiden „Unsicherheiten“ beschränkt das IQWiG die Wahrscheinlichkeit des Nutzens, dahingehend, „dass maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen vergeben werden können“. <p>In der Gesamtschau ist es aus Sicht von GSK nicht adäquat, durch diese beiden „Unsicherheiten“ die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens generell zu limitieren und dann auch noch auf die kleinstmögliche Ausprägung „Anhaltspunkt“ zu fixieren. Bei der Beschlussfassung des G-BA sollte die Beschränkung der Ausprägung eines Zusatznutzens durch das IQWiG aus Sicht von GSK nicht zum Tragen kommen. Dies würde gemäß der IQWiG-Bewertung dann z.B. dazu führen, dass eine statistisch signifikante und klinisch/patientenrelevante Verlängerung des Überlebens nur als „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ gewertet wird.</p>	<p>von den Endpunkten Gesamtüberleben und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als hoch eingestuft. Dies basiert auf einer fehlenden Verblindung.</p> <p>Unsicherheiten ergeben sich in der Studie ALCYONE zum einen aus der Studienpopulation: Von der Gesamtpopulation umfasst sind auch Patienten, welche gemäß aktueller Eignungskriterien für eine ASZT einer solchen zugeführt werden könnten. Da die Größe der Effekte in der post hoc definierten Teilpopulation ASZT-Eignung (77 % der Gesamtpopulation) jenen in der Gesamtpopulation ähnelt, werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen. Zudem resultieren Unsicherheiten aus der im Komparator-Arm applizierten, im Vergleich zur Fachinformation reduzierten Bortezomib-Dosierung. Diese wird jedoch als hinreichende Näherung an die zulassungskonforme Dosierung gewertet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab ableiten.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Das IQWiG stuft das Ausmaß des Zusatznutzens u.a. wegen spezifischer unerwünschter Ereignisse (z.B. Erkrankungen der 	<p>Hinsichtlich der Mortalität liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie vor, welcher</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Atemwege) auf „gering“ herab, obwohl die Gesamtzahl der schweren unerwünschten Ereignisse unter der Kombination mit Daratumumab nicht einmal statistisch signifikant erhöht war und sogar statistisch signifikant <u>weniger</u> Patienten im Daratumumab-Arm der Studie die Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrechen mussten.</p> <p>Die Saldierung des IQWiGs steht aus Sicht von GSK in der Nutzenabwägung der täglichen Praxis in keiner Relation zu den festgestellten positiven Effekten (insbesondere der Verlängerung des Überlebens). GSK stimmt dem IQWiG zwar zu, dass negative Effekte die positiven Effekte relativieren können. Dass hierbei aber ein erhöhtes Risiko für z.B. Atemwegsinfekte mit der Aussicht auf ein längeres Überleben gleich gewichtet wird ist aus Sicht von GSK nicht angemessen.</p> <p>Bei der Beschlussfassung des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens sollte diese IQWiG Saldierung kritisch hinterfragt werden.</p>	<p>als moderate Verlängerung der Lebenszeit gewertet wird.</p> <p>Im Bereich der Morbidität besteht ein statistisch signifikanter, jedoch vom Ausmaß nur geringfügiger Unterschied hinsichtlich des Symptoms Fatigue zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie.</p> <p>Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Daratumumab-Vierfachkombination und der Dreifachkombination.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil hinsichtlich des Endpunkts „Therapieabbrüche“. Da sich die Vor- und Nachteile bei einigen spezifischen UEs nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und UE (CTCAE-Grad 3-4) widerspiegeln, werden sie nicht zur Herabstufung des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.</p> <p>Zusammenfassend wird für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche für eine ASZT nicht geeignet sind, aufgrund eines Vorteils hinsichtlich des Gesamtüberlebens, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer eingestuft wird, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	17.01.2019
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex®/Vorgangs-Nr. 2018-10-01-D-403
Stellungnahme von	<i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 1: Bemerkung zur Recherche des G-BA zur ZvT</p> <p>Das Verfahren Daratumumab ist am 01.10.2018 gestartet. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers abgegeben. Die Recherche zu der ZvT, die der G-BA durchgeführt hat, trägt allerdings das Aktualitätsdatum 01.11.2018, also einen Monat später als der Beginn des Verfahrens. Handelt es sich hierbei um einen redaktionellen Fehler?</p> <p>Bitte erläutern Sie diesen Sachverhalt.</p>	<p>Nach Beginn des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens hat sich eine neue Sachlage ergeben, welche eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderte. Infolgedessen wurde eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Von dieser ist die ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst. Der pharmazeutische Unternehmer sowie das IQWiG wurden über diese Änderung im laufenden Nutzenbewertungsverfahren informiert. Die geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde zusammen mit der Nutzenbewertung des IQWiG am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und damit zur Stellungnahme gestellt.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	21.01.2019
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (u.a. S. 61). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der Studie ALCYONE wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.</p> <p>Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres Therapieziel (DGHO 2018), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller beachtlicher Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt.</p> <p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen, sowie Fatigue</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes. Im Daratumumab-Arm erlitten 134 Patienten (38,3 %) das Ereignis im Vergleich zu 223 Patienten (62,6 %) im Vergleichsarm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR: 0,43 [0,35; 0,54]; $p < 0,0001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplen Myelom (Jordan et al. 2014). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011).</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel dar und ist insbesondere bei klinischen Studien mit kurzen Studiendauern ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013) auch gerade in Studien zur Primärtherapie mit mittlerweile sehr langen medianen Überlebenszeiten.</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt progressionsfreies Überleben aufgrund der Relevanz für Myelompatienten uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

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: -	
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2018. Multiples Myelom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung), Stand der Information April 2018.
2. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Stand: August 2013.* 2013.
3. Dimopoulos M.A., Kastritis E., et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8): 1485-1493.
4. Jordan K., Proskorovsky I., et al. 2014. 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: 417-426.
5. Ludwig H., Miguel J.S., et al. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5): 981-992.
6. Mols F., Oerlemans S., 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): 311-319.
7. Ralston S.H., Gallacher S.J., et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*, 112(7): 499-504.
8. Stringer S., Basnayake K., et al. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*, 2011: 493697.

5.5 Stellungnahme Prof. Dr. Hermann Einsele Universitätsklinikum Würzburg

Datum	21.01.2019
Stellungnahme zu	Daratumumab
Stellungnahme von	Herrn Prof. Dr. Hermann Einsele Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II Universitätsklinikum Würzburg E-Mail: Einsele_h@ukw.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Einsele Universitätsklinikum Würzburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übersicht</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zusammenfassung2. Einleitung3. Stand des Wissens4. Dossier und Bewertung5. Ausmaß des Zusatznutzens	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses Verfahren zu Daratumumab (Darzalex®) ist die erste frühe Nutzenbewertung eines monoklonalen Antikörpers zur Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms. Daratumumab hat einen Orphan-Drug-Status, aber die AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von 50 Mio EUR für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status überschritten. Daratumumab ist jetzt neu zugelassen zur Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison bei Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen und die zweckmäßige Vergleichstherapie auszuwerten, um so den Zusatznutzen des neuen Antikörpers in der Erstlinientherapie zu definieren.</p> <p>Folgende Punkte möchte ich hervorheben:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für die Nutzenbewertung der Daratumumab-Kombinationstherapie liegen Daten einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase III-Studie zum Vergleich der Kombination von Daratumumab Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP) gegenüber VMP vor.	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen. • Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führt zu einer Steigerung der Rate an molekular definierten Remissionen, der Rate an kompletten Remissionen und der Remissionen insgesamt, sowie der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist bemerkenswert angesichts der Vielfalt von heute zugänglichen Postprogressionstherapien, die den Effekt der ersten Therapie auf das Gesamtüberleben reduzieren. • Gemessen an der Gesamtpopulation der Studie ist der Anteil der Patienten mit einem <i>Alter unter 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten</i> oder einem <i>Alter zwischen 65 und 69 Jahren mit einem ECOG-PS von 2</i> oder <i>Alter von 70 Jahren und älter</i> repräsentativ für eine <i>nicht für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation</i> geeignete Kohorte. • Die Lebensqualität ist in den Daratumumab- und in den Kontrollarmen etwa gleich. Fatigue tritt im Daratumumab-Arm selten auf. • Bezüglich unerwünschter Wirkungen fällt zwar eine statistisch signifikant höhere Rate für die Kombination "<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>" im Daratumumab-VMP-Arm verglichen mit dem VMP-Arm auf. Bemerkenswert ist aber, dass in den neun Behandlungszyklen, welche in beiden Armen verabreicht werden, die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen im experimentellen Arm auf 5% halbiert war. <ul style="list-style-type: none"> • Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wird durch die Kombination mit Daratumumab nicht wesentlich geändert, Pneumonien treten häufiger, periphere sensorische Neuropathien seltener auf. <p>Die Kombination der Standarderstlinientherapie VMP mit Daratumumab verbessert die Prognose der Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Diese Kombination ist zurzeit die wirksamste Erstlinientherapie in dieser Patientengruppe.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Obwohl formal eine einzige Erkrankung, ist das Multiple Myelom genetisch und klinisch sehr heterogen. Das pathogenetische Konzept basiert auf einem mehrstufigen und hierarchischen Prozess. Klinische Vorstufen des Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende (smouldering) Myelom. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen [1].</p> <p>Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre. In allen Altersgruppen liegt die Erkrankungsrate von Männern über der von Frauen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine Therapie ist bei Patienten mit Multiplem Myelom nicht mehr nur bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB-), sondern nun auch bei Vorliegen der sog. SLiM-CRAB Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten 15 Jahren grundlegend</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gewandelt. Weiterhin spielt die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine wichtige Rolle. Deshalb orientiert sich der Algorithmus für die Erstlinientherapie an der Eignung der Patienten für eine Hochdosistherapie. Bei nicht für eine Transplantation geeigneten Patienten wird eine konventionelle Erstlinientherapie eingeleitet.</p> <p>Bei Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, kann in der Erstlinientherapie auch das stammzelltoxische Melphalan eingesetzt werden. Kombinationen aus drei Arzneimitteln unter Verwendung eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und Dexamethason sind Zweifachkombinationen überlegen und daher bei Patienten im guten Allgemeinzustand zu empfehlen, siehe auch Multiples Myelom Zulassungsstatus.</p> <p>Da nur wenige der neueren Schemata direkt miteinander verglichen wurden, werden diese gleichberechtigt empfohlen.</p> <p>Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD38. CD38 ist auf allen Plasmazellen und auf vielen anderen hämatopoetischen und nicht-hämatopoetischen Zellen nachweisbar. Das Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen. Daratumumab kann eine direkte Zytotoxizität, einen komplement- oder einen zell-vermittelten Zelltod induzieren und wirkt immunstimulierend auf T-Zellen, die wichtigsten Immunzellen der erworbenen Immunität mit großer Anti-Tumor-Wirksamkeit. Der Anti-CD38 Antikörper CD38 war bisher zugelassen ab der Drittlinientherapie zur Monotherapie von Patienten nach Vorbehandlung mit Proteasomen-Inhibitoren und Immunmodulatoren sowie ab der Zweitlinientherapie in Kombination mit Bortezomib oder Lenalidomid.</p> <p>Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind</i></p>	

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥VGPR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)		
Mateos, 2018 [3], Dossier	ALCYONE	Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison + Daratumumab gefolgt von Daratumumab-Erhaltung (Monotherapie, zeitl. unbefristet)	706	51,9 vs 75,7 1,46 p < 0,0001	19,1 vs n.e. 0,43 p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,68 p = 0.0234		

¹ N – Anzahl Patienten; ² VGPR – Very Good Partial Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten, in %; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht

<p>4. Dossier und Bewertung</p> <p>4.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaft [1]. Geeignete Kombinationstherapien sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason - Bortezomib / Melphalan / Prednison (modifiziertes sog. VISTA-Protokoll mit im Wesentlichen einmal/Woche appliziertem Bortezomib als Grundlage des experimentellen und Vergleichsarm der Zulassungsstudie) - Lenalidomid / Dexamethason, kontinuierlich gegeben - Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason 	<p>Zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien eine Empfehlung zugunsten von Kombinationstherapien basierend auf einem Immunmodulator bzw. auf dem Proteasominhibitor Bortezomib hervor. Dies betrifft die zugelassenen Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison sowie Lenalidomid + Dexamethason. Die Dreifachkombination Lenalidomid + Melphalan + Prednison ist ebenfalls zugelassen, jedoch stellt sich die Evidenz insgesamt schlechter dar. So konnte im Gegensatz zu den Dreifachkombinationen von Bortezomib bzw. Thalidomid mit Melphalan + Prednison kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu Melphalan + Prednison gezeigt werden. Neben den zugelassenen Kombinationen wird auch die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassene Dreifachkombination bestehend aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason empfohlen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.</p> <p>In Anbetracht der vorliegenden Evidenz stellen im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison</p>
---	--

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4.2 Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ALCYONE, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 706 Patienten mit neudiagnostiziertem, therapiebedürftigem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet waren. Auch wenn derzeitige Behandlungskriterien und Behandlungsalgorithmen angelegt werden, wären die überwiegende Mehrheit der Patienten in der Alcyone-Studie eindeutig als nicht für eine autologe SZT geeignet eingestuft. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie ALCYONE sind weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 71 Jahre alt und überwiegend weiß (je ca. 85 %). In beiden Studienarmen war der Frauenanteil (ca. 54 %) insgesamt etwas höher als der Männeranteil (ca. 46 %). Der überwiegende Anteil (ca. 75 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1 und war dem ISS-Stadium I oder II zuzuordnen (ca. 60 %). Die Anzahl der lytischen Knochenläsionen sowie das zytogenetische Risikoprofil waren zwischen beiden Studienarmen weitgehend vergleichbar. Ein gewisses Problem stellt dar, dass in der Praxisrealität ein einheitliches Dosierungsschema für VMP, welches in beiden Studienarmen das Grundgerüst bildet, nicht angewendet wird. Insbesondere kommt in der Regel vor allem nicht das zugelassene VISTA-Regime zum Einsatz. Aus den Zusatzanalysen der "VISTA" Studie (San Miguel et al., N Engl J Med, 2008 und folgende) ist bekannt,</p>	<p>, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gleichermaßen geeignete Komparatoren für die Nutzenbewertung dar.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass die kumulative Dosis eine entscheidende Größe in Bezug auf Ansprechen und Therapieergebnisse ist. In der ALCYONE-Studie betrug die mediane kumulative Dosis für Bortezomib 46,89 mg/m² im D-VMP-Arm und 42.17 mg/m² im VMP-Arm verglichen mit 38,5 mg/m² Bortezomib in der VISTA Studie. Wie auch bei anderen Regimen hat sich seit Zulassung von VMP basierend auf Ergebnissen weiterer Phase 3-Studien und Erfahrungen im Alltag der Behandlungsstandard hin zu einer im Voraus festgelegten, d.h. zur Verhinderung etwaiger Nebenwirkungen (v.a. PNP), einmalwöchentlichen Bortezomibgabe gewandelt. So empfehlen die ESMO-Guidelines ein adaptiertes VMP-Regime, in dem rasch auf ein wöchentlich subkutan zu applizierendes Bortezomib angepasst wird, welches die Effektivität des VMP-Protokolls nicht beeinträchtigt, aber die Neurotoxizität reduziert. Aktuelle Analysen der Anwendung des VMP-Regimes in Deutschland zeigen ebenfalls die Bevorzugung der einmal wöchentlichen Applikation von Bortezomib im Rahmen des VMP-Regimes.</p> <p>Die Studien wurden hochrangig in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].</p> <p>Da die kumulative Bortezomibdosis in beiden Armen (Dara-VMP und VMP) sogar höher ist als im Original-Vista Protokoll (mehr Dosisreduktionen wegen Neurotoxizität), ist ein Einfluss des gegenüber dem Originalprotokoll (Vista) veränderten Applikationsmodus von Bortezomib auf PFS- und OS-Vorteil des Dara-VMP Arms nicht anzunehmen.</p> <p>4.3 Endpunkte</p> <p>4.3.1 Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit wurde in der Zulassungsstudie noch nicht erreicht. Mit Datenschnitt vom 12. Juni 2018 zeigt sich ein signifikanter Un-</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegen aus der Studie ALCYONE Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der Kombinationstherapie Bortezomib + Melphalan + Prednison vor.</p> <p>[...]</p> <p>Zudem resultieren Unsicherheiten aus der im Komparator-Arm applizierten, im Vergleich zur Fachinformation reduzierten Bortezomib-Dosierung. Diese wird jedoch als hinreichende Näherung an die zulassungskonforme Dosierung gewertet.</p> <p>Hinsichtlich der Mortalität liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie vor, welcher als moderate Verlängerung der Lebenszeit gewertet wird. [...]</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>terschied zugunsten des Daratumumab-Arms (HR 0,69; p = 0,0234).</p> <p>Aufgrund der Vielzahl von wirksamen Arzneimitteln im Progress nach der Erstlinientherapie ist eine weitere Bewertung der Überlebenszeit erst nach 5-10 Jahren möglich. In einer kürzlich veröffentlichten Analyse mit längerer Nachbeobachtungszeit von 27,8 Monaten zeigt sich eine HR von 0,43 zugunsten von Daratumumab-VMP -> Daratumumab. In diesem Rahmen wurde auch eine Analyse des sog. "PFS2" vorgelegt, d.h., des Intervalls zwischen Randomisierung und Progress nach Therapie im ersten Krankheitsrezidiv. Zum Zeitpunkt 36 Monaten schätzt sich die Rate der progressionsfreien Patienten nach Daratumumab-VMP -> Daratumumab auf 77%, die Rate nach VMP auf 58%, HR 0,59.</p> <p>4.3.2. Morbidität</p> <p>4.3.2.1 Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate.</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wird durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio zum Datenschnitt vom 12. Juni 2018 liegt bei 0,43. Die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (VGPR) lag bei 75,7%, die Rate stringenter kompletter Remissionen (sCR) bei 22,3%, jeweils signifikant besser als im Vergleichsarm.</p> <p>Ein aus meiner Sicht sehr wichtiger Punkt ist die erhebliche Steigerung der Zahl an Patienten, die nach der Therapie MRD-negativ sind (d.h. bei denen auch mit sensitivsten molekularbiologischen Techniken keine Tumorzellen mehr nachgewiesen werden können). Viele aktuelle Studienergebnisse zeigen, dass die MRD-Negativität mit langem krankheitsfreiem und Gesamtüberleben assoziiert ist – sogar unabhängig vom Risikoprofil des Multiplen Myeloms.</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Auswertungen des Datenschnitts vom 12. Juni 2018. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mittlere Beobachtungsdauer 25,5 Monate im Interventionsarm bzw. 24,0 Monate im Kontrollarm. Die Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, werden zu diesem Beobachtungszeitpunkt noch nicht als abschließend bewertbar eingestuft.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4.3.2.2 Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC-QLQ-C30 und mittels des generischen EQ-5D VAS-Fragebogens erfasst. Dabei zeigten sich in den meisten Kategorien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ausnahme ist der Endpunkt Fatigue, bei dem sich signifikante Unterschiede zugunsten des Daratumumab-Arms zeigten.</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Daratumumab-Arm auftraten, waren Infektionen (23,1%), vor allem Pneumonien (11,3%), und infusionsassoziierte Reaktionen (4,9%). Die Applikation von Antikörpern im Rahmen von Kombinationstherapie führt bei Patienten mit hämatopoetischen Neoplasien grundsätzlich zu einer leichten Erhöhung der Infektionsrate. Hier kann durch Optimierung der Supportivmaßnahmen eine Minderung erreicht werden wie wir sie auch bei uns beobachtet haben. Wichtig aber ist festzuhalten, dass es unter diesen Nebenwirkungen nicht zu einer erhöhten Rate an Therapieabbrüchen oder Todesfällen kam.</p> <p>Andere Nebenwirkungen der Kombinationstherapie, z. B. Hämato- oder Neurotoxizität, wurden durch Daratumumab nicht verstärkt.</p> <p>Neurotoxizität ist eine limitierende, für die Patienten sehr belastende Nebenwirkung von Bortezomib. Durch den Wechsel von der früher üblichen intravenösen auf die subkutane Gabe tritt diese Nebenwirkung seltener auf, im Kontrollarm aber noch bei 4,0% der Patienten im CTCAE Grad 3/4. In der Kombinationstherapie mit Daratumumab wurde die Rate peripherer sensorischer Neuropathien auf 1,4% gesenkt.</p>	<p>Ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie liegt für den Endpunkt Gesamtmortalität vor, welcher im Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird. Ein vom Ausmaß geringfügiger Vorteil liegt in der Morbidität für den Endpunkt Fatigue vor. Kein statistisch signifikanter Unterschied liegt im Bereich der Lebensqualität vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen stehen sich Vor- und Nachteile gegenüber.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4.4 IQWiG-Bericht</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wird weiterhin von der IQWiG-Methodik nicht erfasst. Das ist inhaltlich nicht nachvollziehbar. Die Reduktion der Neuropathie wird nicht angemessen bewertet. Die subjektive Belastung der Patienten ist oft größer als in der CTCAE-Klassifizierung abgebildet.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu Progressionsfreiem Überleben 4.3.2.1</p>

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Daratumumab ist der erste zugelassene Anti-CD38 Antikörper in der Onkologie. Das therapeutische Konzept ist schlüssig, da die hohe Expression von CD38 ein Charakteristikum von benignen und Myelom-Plasmazellen ist. Außerdem verstärkt der Antikörper die Anti-Myelom-gerichtete T-Zellantwort. In den späteren Therapielinien ist Daratumumab in Mono- und vor allem in den Kombinationstherapien durch die tiefen Remissionen verankert, die hohe Hazard Ratio beim progressionsfreien Überleben und die signifikante Verlängerung der Überlebenszeit als Folge der Daratumumab-haltigen Erstlinientherapie ist positiv.

Bei unbehandelten Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, bestätigt Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison und gefolgt von Daratumumab mono als Erhaltungstherapie seine hohe Wirksamkeit. Die Verlängerung der Überlebenszeit im dritten Datenschnitt ist statistisch signifikant. Das ist überzeugend, beim Multiplen Myelom mit der Fülle wirksamer Arzneimittel in der Zweit- und Drittlinientherapie nicht selbstverständlich. Aus klinischer Sicht stellt allein die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit in Kombination mit dem direkt patientenrelevanten Nutzen der Reduktion der krankheitsassoziierten Fatigue und vor allem Polyneuropathie-Rate bereits einen quantifizierbaren Zusatznutzen dar.

Ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie liegt für den Endpunkt Gesamtmortalität vor, welcher im Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird. Ein vom Ausmaß geringfügiger Vorteil liegt in der Morbidität für den Endpunkt Fatigue vor. Kein statistisch signifikanter Unterschied liegt im Bereich der Lebensqualität vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen stehen sich Vor- und Nachteile gegenüber.

Aufgrund der fehlenden Verblindung wird die Verzerrung für die Ergebnisse der Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) als hoch eingestuft. Unsicherheiten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ergeben sich zum einen daraus, dass in der Gesamtpopulation Patienten enthalten sind, welche für eine ASZT nach aktuellen Kriterien geeignet sind, und aus einer nicht-zulassungskonformen, jedoch dieser als hinreichend angenähert eingestuften Dosierung von Bortezomib im Kontrollarm.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In einer aktuellen, methodisch aufwändigen Analyse wurden die verschiedenen Erstlinientherapien direkt und indirekt gegen den Komparator Dexamethason verglichen [10]. In dieser Analyse ist die Kombination von Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednison gefolgt von Daratumumab-Erhaltung die zurzeit wirksamste zugelassene Erstlinientherapie für diese Patienten mit Multiplem Myelom.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403) IQWiG-Berichte – Nr. 698, Dossierbewertung, A18-66, Version 1.0, 20.12.2019
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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)
Seite 49, dritter Absatz	<p>Anmerkung: Endpunkt progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt progressionsfreies Überleben und die Zeit bis zur Krankheitsprogression aus. Dies wird dadurch begründet, dass die Bestimmung einer Progression gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und Laborparametern basiert, nicht jedoch auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik [1].</p> <p>Ein langfristiges Ziel in der Behandlung von Myelompatienten ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit [2]. Ein Krankheitsprogress bedeutet für den Patienten, dass die bisherige Therapie versagt hat und ein Wechsel auf eine neue Therapie erforderlich ist, die mit neuen belastenden Nebenwirkungen einhergehen kann. Daher ist aus Sicht von B-MS das progressionsfreie Überleben von hoher Relevanz für den Patienten, auch wenn dieser Endpunkt mittels Laborparametern bestimmt wird.</p> <p>Darüber hinaus haben sich die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des Multiplen Myeloms in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert. Aufgrund der verlängerten</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes. Im Daratumumab-Arm erlitten 134 Patienten (38,3 %) das Ereignis im Vergleich zu 223 Patienten (62,6 %) im Vergleichsarm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR: 0,43 [0,35; 0,54]; $p < 0,0001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überlebenszeiten von Myelompatienten lassen sich Überlebensvorteile erst nach einigen Jahren nachweisen [3]. In der Arbeit von Dimopoulos et al. wurde gezeigt, dass das progressionsfreie Überleben mit dem Gesamtüberleben in der Indikation des Multiplen Myeloms korreliert [4]. Mit Hinblick auf die weit fortgeschrittene Therapie des Multiplen Myeloms ist daher aus Sicht von B-MS das progressionsfreie Überleben als Surrogatendpunkt für die Gesamtüberlebenszeit anzuerkennen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Endpunkt sowie als Surrogatendpunkt für die Gesamtüberlebenszeit in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p>	des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
Seite 51, erster Absatz	<p>Anmerkung: Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS</p> <p>Das IQWiG sieht für den Gesundheitszustand, erfasst über den EQ-5D VAS Fragebogen, die verwendeten MIDs von ≥ 7 und ≥ 10 Punkte für die Analyse einer Verbesserung bzw. Verschlechterung als nicht geeignet an [1].</p> <p>Es ist zu erwähnen, dass sich die MIDs von ≥ 7 und ≥ 10 Punkte für den EQ-5D VAS in früheren Bewertungen bewährt haben und vom IQWiG (Ibrutinib, Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262) und G-BA (Bosutinib, Tragende Gründe zum Beschluss, Vorgangsnummer 2018-06-01-D-355) anerkannt worden sind [5, 6]. Als Referenz für die Bestimmung der validen MID wurde hier die Arbeit von Pickard</p>	<p>Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Verbesserung bzw. Verschlechterung um eine MID von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten vor. In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG diese Analysen nicht herangezogen. Begründet wird dies damit, dass aus der zitierten Arbeit keine MID abgeleitet werden kann und die MID darüber hinaus nicht präspezifiziert war.</p> <p>Anstelle der Responderanalysen wird in der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>et al. zitiert [7].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>B-MS plädiert daher dafür, die MIDs von ≥ 7 und ≥ 10 Punkte für den EQ-5D VAS zur Analyse einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes weiterhin anzuerkennen.</p>	<p>Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Für den 3. Datenschnitt liegen keine entsprechenden Analysen vor, sodass diesbezüglich auf den 1. Datenschnitt zurückgegriffen wird. Bei der Auswertung zu Monat 12 handelt es sich um den letztmöglichen Zeitpunkt, an dem für beide Studienarme ausreichend hohe Rücklaufquoten vorliegen. In den Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese zeigen weder unter der Operationalisierung auf Basis einer MID von 7, noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 698; Stand: 20.12.2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf. Aufgerufen am 02.01.2019.
2. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V..Onkopedia Leitlinien – Multiples Myelom; Stand Mai 2018. Adresse: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>. Aufgerufen am 14.01.2019.
3. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, McCurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Rajkumar RV. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014, 28, 1122-1128
4. Dimopoulos M, Sonneveld P, Nahi H, Kumar S, Hashim M, Kulakova M, Duran M, Heeg B, Lam A, Dearden L. Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Value in Health*. Vol 20 Issue 9, 2017, Page A408
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 474; Stand: 28.12.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1702/Nutzenbewertung-IQWiG_Ibrutinib-2016-10-01-D-262.pdf. Aufgerufen am 14.01.2019.
6. Tragende Gründe zum Beschluss zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase) vom 22. November 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf. Aufgerufen am 17.01.2019.
7. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.

5.7 Stellungnahme Takeda GmbH

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

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. 49	<p>Das IQWiG stuft das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Zeit bis zur Krankheitsprogression als nicht bewertungsrelevant für die Nutzenbewertung ein und folgt somit nicht der Einschätzung des pU, dass es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt:</p> <p><i>„Das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression wurden in der Studie ALCYONE definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß der Definition der internationalen Myelom Arbeitsgruppe (IMWG [27,28]). Diese Einstufung basiert ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und auf Laborparametern, jedoch nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression in der vorliegenden Operationalisierung sind daher nicht patientenrelevant. [...]“</i></p> <p>Anmerkung: Takeda widerspricht der Einschätzung des IQWiG, dass es sich beim PFS und bei der Zeit bis zur Krankheitsprogression um keinen</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes. Im Daratumumab-Arm erlitten 134 Patienten (38,3 %) das Ereignis im Vergleich zu 223 Patienten (62,6 %) im Vergleichsarm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR: 0,43 [0,35; 0,54]; $p < 0,0001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevanten Endpunkt handelt. Die Feststellung eines Krankheitsprogresses anhand laborchemischer Untersuchungen des M-Protein-Spiegels ist ein wesentlicher Bestandteil der Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms. Der Befund einer schnell fortschreitenden Erkrankung bringt den Patienten regelhaft in die nächste Therapielinie, was zumeist mit der Applikation weiterer antineoplastisch wirksamer und somit auch toxischer Wirksubstanzen verbunden ist. Diese haben wiederum oft Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität der Patienten weiter negativ beeinträchtigen und unter Umständen auch die Prognose des Patienten weiter verschlechtern, so dass Endpunkte, die über den Zeitpunkt des Progresses hinaus erhoben werden, durch andere Faktoren als die eigentliche Studienmedikation verzerrt sind. Darüber hinaus ist der Progress der Erkrankung für den Patienten mit einer unmittelbar fühlbaren Verschlechterung der Krankheitslast assoziiert. Somit wird dieser Parameter als direkt patientenrelevant mit Bezug auf die Morbidität bewertet.</p> <p>Der Zusammenhang zwischen zeitabhängigen Endpunkten, wie dem Progressionsfreien Überleben (PFS) oder der Zeit bis zur Progression (TTP) und dem Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom, wurde in näherer Vergangenheit mehrfach untersucht und veröffentlicht. Eine Meta-Analyse von 153 klinischen Studien mit insgesamt 230 Studienarmen und einer medianen Studiendauer von 3,8 Jahren ergab, dass das Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom durch zeitabhängige Endpunkte wie PFS und TTP</p>	<p>des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorausgesagt wird. Die Untersuchung schloss Studienergebnisse von 22.696 Patienten ein und belegte die Validität des Progressionsfreien Überlebens als Surrogatendpunkt.</p> <p>Die Arbeitsgruppe um Felix et al. zeigte, dass das PFS bei Patienten mit einem Multiplen Myelom mit dem Gesamtüberleben signifikant korreliert (Korrelationskoeffizient 0,75; $p < 0,0001$). Die Autoren beschreiben eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von zweieinhalb Monaten für jeden erreichten progressionsfreien Monat. Diese Studie ist sehr umfassend angelegt und für den Alltag repräsentativ, gerade da sie ein breites Spektrum der Patienten mit einem Multiplen Myelom berücksichtigte (1).</p> <p>Eine aktuellere Untersuchung, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem Progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom bewertete, sich jedoch ausschließlich auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom beschränkte, ergab eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben (Korrelationskoeffizient 0,712 ;$p < 0,00001$). Die Arbeitsgruppe um Dimopoulos et al. errechnete eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 3,1 Monaten für jeden erreichten progressionsfreien Monat (2).</p> <p>Somit stellen zeitabhängige Endpunkte wie PFS oder TTP valide Instrumente zur Abschätzung des Gesamtüberlebens dar und sind daher für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln geeignet.</p>	

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression sollten als patientenrelevante Endpunkte im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.</p>	
S. 49	<p>Das IQWiG stuft die Endpunkte Ansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen und Dauer des Ansprechens als nicht bewertungsrelevant für die Nutzenbewertung ein und folgt somit nicht der Einschätzung des pU, dass es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt:</p> <p><i>Die Endpunkte Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens wurden in der ALCYONE Studie gemäß der IMWG-Kriterien erhoben [27,28]. Diese Einstufung beruht auf bildgebenden Verfahren und auf Laborparametern, jedoch nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Die genannten Endpunkte sind daher in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant. [...].</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das Ansprechen auf eine Behandlung ist ein wesentliches Kriterium</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Beurteilung des Therapie- und Krankheitsverlaufs. Die für das Multiple Myelom charakteristische Bildung abnormaler monoklonaler Proteine (M-Proteine) kann durch den Arzt mit Hilfe von laborchemischen Untersuchungen sehr schnell unverzerrte Informationen über das beim Patienten vorliegende Ausmaß der Tumor-last liefern.</p> <p>Die Tiefe und Dauer des Ansprechens sind ebenso entscheidend für die Prognose eines Patienten wie die Art der vorangegangenen Therapie, die körperliche Konstitution und Begleiterkrankungen des Patienten oder aufgetretene Nebenwirkungen (3). Den Zusammenhang zwischen einem tieferen Ansprechen auf die gewählte Therapie und einem besseren Überleben des Patienten verdeutlichte die Phase 3 Studie APEX, in welcher der intravenös applizierte Proteasom-Inhibitor Bortezomib mit hochdosiertem Dexamethason verglichen wurde. Unter Bortezomib wurde für Patienten mit einer Vortherapie (N=128) bzw. mehr als einer Vortherapie (N=187) eine Gesamtansprechrates von 52 % und 43 % ermittelt (4). Eine explorative Analyse des Bortezomib-Arms (N=315) zeigte, dass Patienten in kompletter Remission (CR) auch einen signifikant längeren medianen behandlungsfreien Zeitraum aufwiesen (21,4 Monate), verglichen mit Patienten, die ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR, 6,9 Monate, p=0,007) oder ein partielles Ansprechen (PR, 6,4 Monate, p=0,002) erreichten. Auch die mediane Zeit bis zum Beginn einer Alternativtherapie war bei Patienten mit CR (27,1 Monate) gegenüber denen mit VGPR (13,6</p>	

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monate, $p=0,007$) oder PR (14 Monate, $p=0,002$) signifikant verlängert (5). Wird hingegen ein fehlendes oder ungenügendes Ansprechen auf die Therapie erkannt, kann frühzeitig auf eine alternative Therapiestrategie gewechselt werden.</p> <p>Damit ist das Ansprechen, die Tiefe des Ansprechens bzw. der Verlust (bzw. die Zeit bis zum Verlust) des Ansprechens auch für den Patienten direkt relevant, da sich das Fortschreiten dieser lebensbedrohenden Krankheit für den Patienten offenbart und dieser sich damit psychisch und hinsichtlich der Therapieoptionen sowie der weiteren persönlichen Lebenszeiterwartung auseinandersetzen muss.</p> <p>Die Beurteilung des Therapieansprechens ist in der Gesamtschau für die optimale Therapie des Patienten in höchstem Maße entscheidungsrelevant und sollte vor dem Hintergrund der klinisch validen Operationalisierung gemäß der international etablierten IMWG-Kriterien auch als patientenrelevant bewertet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte Ansprechrates, Zeit bis zum ersten Ansprechen und Dauer des Ansprechens sollten als patientenrelevante Endpunkte im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.</p>	

Stellungnehmer: Takeda

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. 49 – 50	<p>Das IQWiG stuft den Endpunkt Minimal Residual Disease (MRD)-Negativität als nicht bewertungsrelevant für die Nutzenbewertung ein und folgt somit nicht der Einschätzung des pU, dass es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt:</p> <p><i>„Der Endpunkt MRD-Negativität wurde in der Studie ALCYONE operationalisiert als Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Randomisierung und vor Eintreten der Krankheitsprogression oder der nachfolgenden Myelomtherapie (Schwellenwerte 10-4, 10-5 und 10-6 Zellen). Der pU argumentiert, dass es sich bei diesem Endpunkt um ein valides Surrogat für die Überlebenszeit von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom handele. Auch die EMA sähe die MRD-Negativität als einen intermediären Endpunkt, der richtig erhoben einen harten Endpunkt vorhersagen könne [29]. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. [...]“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Auswertung der nach einer Behandlung verbleibenden minimalen Resterkrankung (MRD), ist eine zentrale Komponente der akkuraten Prognosestellung und bei der Überwachung der Behandlung von hämatologischen Tumoren. Molekulare MRD-</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analysen werden derzeit in hämatologischen Indikationen für die Risikostratifizierung und für die behandlungsinduzierte Verringerung der Tumorlast bzw. des Wiederanstiegs nach Abschluss der Behandlung verwendet (6). Aktuelle Daten weisen auch darauf hin, dass die MRD auch beim Multiplen Myelom eine Rolle spielt. In aktuellen Studien wurde gezeigt, dass die molekulare MRD prädiktiv für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben bei Patienten mit Multiplem Myelom ist (7). In einem Review aus 2015 wird anhand mehrerer klinischer Studien bestätigt, dass bei Patienten mit positivem MRD-Status vor allem das PFS signifikant reduziert ist, verglichen mit Patienten mit negativem MRD-Status (8). Auch die Richtlinie der EMA „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ weist darauf hin, dass der Endpunkt MRD geeignet ist, die Aussagen einer onkologischen Studie zum Tumoransprechen zu ergänzen. Dieser Endpunkt ersetzt nicht die Erhebungen von PFS und OS, die für die Beurteilung der Studien die wesentlichen Ergebnisse liefern, jedoch sollten insbesondere bei geringeren Fallzahlen MRD zur Beurteilung des Tumoransprechens und eines Rezidivierens des Tumors ergänzend hinzugezogen werden (9). Insbesondere in Studien, die frühe Regime zur Behandlung des Multiplen Myeloms betrachten, kann sich die Erhebung des MRD-Status als sinnvoll erweisen, da sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben oft erst nach 5-10 Jahren Follow-Up feststellen lässt (10).</p>	

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt Minimal Residual Disease (MRD)-Negativität sollte als patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.</p>	
S. 50	<p>Das IQWiG stuft den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie als nicht bewertungsrelevant für die Nutzenbewertung ein und folgt somit nicht der Einschätzung des pU, dass es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt:</p> <p><i>Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie wurde in der Studie ALCYONE definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Start der nachfolgenden Myelomtherapie oder bis zum Tod. Der pU argumentiert, die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie entspreche der Zeit bis zum Auftreten einer spürbaren oder drohend spürbaren Symptomatik. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. [...].</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Takeda widerspricht der Einschätzung des IQWiG, dass es sich bei dem Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie um</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keinen patientenrelevanten Endpunkt handelt. Die Anwendung einer antineoplastische Therapie stellt eine erhebliche, sowohl körperliche als auch emotionale Belastung des Patienten dar. Potentiell schwere Nebenwirkungen der Therapie beeinträchtigen den Patienten in seinem Alltag und therapiebedingte Arztbesuche oder vermehrte Krankenhausaufenthalte bedeuten einen erhöhten Zeitaufwand für Betroffene. Nicht mehr fahrtüchtige Patienten bedürfen der Unterstützung durch ihre Angehörigen, was für die Patienten unangenehm sein und für die Angehörigen eine Belastung in persönlicher, beruflicher und finanzieller Hinsicht darstellen kann.</p> <p>Es existieren mehrere Studien, die anhand qualitativer Patienteninterviews die Krankheitslast des Multiplen Myeloms untersucht haben (11, 12). In einer explorativen Untersuchung aus dem Jahr 2017 wurden 50 Patienten und 30 Hämatonkologen aus zehn Ländern befragt, um näher zu erörtern, was ein Leben mit dieser Erkrankung bedeutet, die durch wiederkehrende Rezidive, zunehmende Refraktärität und abnehmender Zeit zwischen den Rezidiven gekennzeichnet ist. Die Untersuchung verdeutlichte, dass ein Rezidiv, welches die Anwendung einer weiteren Therapielinie erforderlich macht, verheerende Auswirkungen auf die psychische und physische Lebensqualität der Patienten hat. Die Angst und Unsicherheit aufgrund der Rückkehr der Erkrankung betrifft sowohl die Patienten als auch ihre Angehörigen. Jedes Rezidiv führt Betroffenen die Unheilbarkeit der Erkrankung vor</p>	

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auge und beeinträchtigt sie in ihrer psychischen Stabilität (12). Aus diesem Grund stellt die Verlängerung der Remission und die Hinauszögerung der Anwendung der nächsten Therapielinie ein wichtiges Behandlungsziel dar und ist daher als unmittelbar patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie sollte als patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens Berücksichtigung finden</p>	

Literaturverzeichnis

1. Felix J, Aragao 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.
2. Dimopoulos M, Sonneveld P, Nahi H, Kumar S, Hashim M, Kulakova M, et al. CN5 - Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Value in Health*. 2017;20(9):A 408.
3. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016;30(5):1005-17.
4. Janssen-Cilag International. Fachinformation VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Februar 2017. 2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/pdf/008387>.
5. Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, Coleman M, Rosinol L, Sonneveld P, et al. 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. *Br J Haematol*. 2008;143(1):46-53.
6. Pott C. Minimal residual disease detection in mantle cell lymphoma: technical aspects and clinical relevance. *Semin Hematol*. 2011;48(3):172-84.
7. Paiva B, Vidriales MB, Cervero J, Mateo G, Perez JJ, Montalban MA, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2008;112(10):4017-23.
8. Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, Lendvai N, Hassoun H, Stetler-Stevenson M, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(5):286-95.
9. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
10. Rawstron AC, Gregory WM, de Tute RM, Davies FE, Bell SE, Drayson MT, et al. Minimal residual disease in myeloma by flow cytometry: independent prediction of survival benefit per log reduction. *Blood*. 2015;125(12):1932-5.
11. Molassiotis A, Wilson B, Blair S, Howe T, Cavet J. Living with multiple myeloma: experiences of patients and their informal caregivers. *Support Care Cancer*. 2011;19(1):101-11.
12. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res*. 2017;59:75-84.

5.8 Stellungnahme Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Orphan Drug Daratumumab (Darzalex®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Daratumumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Das Ergebnis resultiert aus einer Abwägung der positiven Effekte beim Gesamtüberleben sowie positiven und negativen Effekte bei Nebenwirkungen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt der Zulassungsstudie liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein statistisch signifikanter Vorteil vor. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt PFS in der Nutzenbewertung nicht, weil dieser im institutseigenen</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes. Im Daratumumab-Arm erlitten 134 Patienten (38,3 %) das Ereignis im Vergleich zu 223 Patienten (62,6 %) im Vergleichsarm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR: 0,43 [0,35; 0,54]; $p < 0,0001$).</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht zudem im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der damit praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS damit weder nachvollziehbar noch sachgerecht.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>
<p>Endpunkte „komplettes Ansprechen“ (CR) und MRD-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Negativität sind in die Bewertung einzuschließen</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung u.a. die Endpunkte „komplettes Ansprechen“ (CR) und MRD-Negativität aus. Die Einstufung der Endpunkte beruhe laut IQWiG auf bildgebenden Verfahren und auf Laborparametern, anstatt einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Daher sind die Endpunkte im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant und daher nicht von Relevanz für die IQWiG-Bewertung.</p> <p>Der Ausschluss steht im Widerspruch zur Beschlusspraxis des G-BA, in der die Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt und ihre große klinische Bedeutung herausgestellt wurden (siehe z.B. Beschluss zu Inotuzumab Ozogamicin vom 18.01.2018).</p> <p>Die Endpunkte CR und MRD-Negativität sind daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie / Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom German-Speaking Myeloma Multicenter Group

Datum	23. Januar 2019
Stellungnahme zu	Daratumumab
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses Verfahren zu Daratumumab (Darzalex®) ist die erste frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms. Daratumumab hat einen Orphan-Drug-Status, aber die AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von 50 Mio EUR für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status überschritten. Daratumumab ist jetzt neu zugelassen zur Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison bei Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab</p> <table border="1" data-bbox="150 893 1435 1126"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>nach Maßgabe des behandelnden Arztes</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: n.q. – nicht quantifizierbar, pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die Nutzenbewertung der Daratumumab-Kombinationstherapie liegen Daten einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination von Daratumumab Bortezomib/Melphalan/Prednison (D-VMP) gegenüber VMP vor. 	Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	nach Maßgabe des behandelnden Arztes	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit												
keine	nach Maßgabe des behandelnden Arztes	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt												

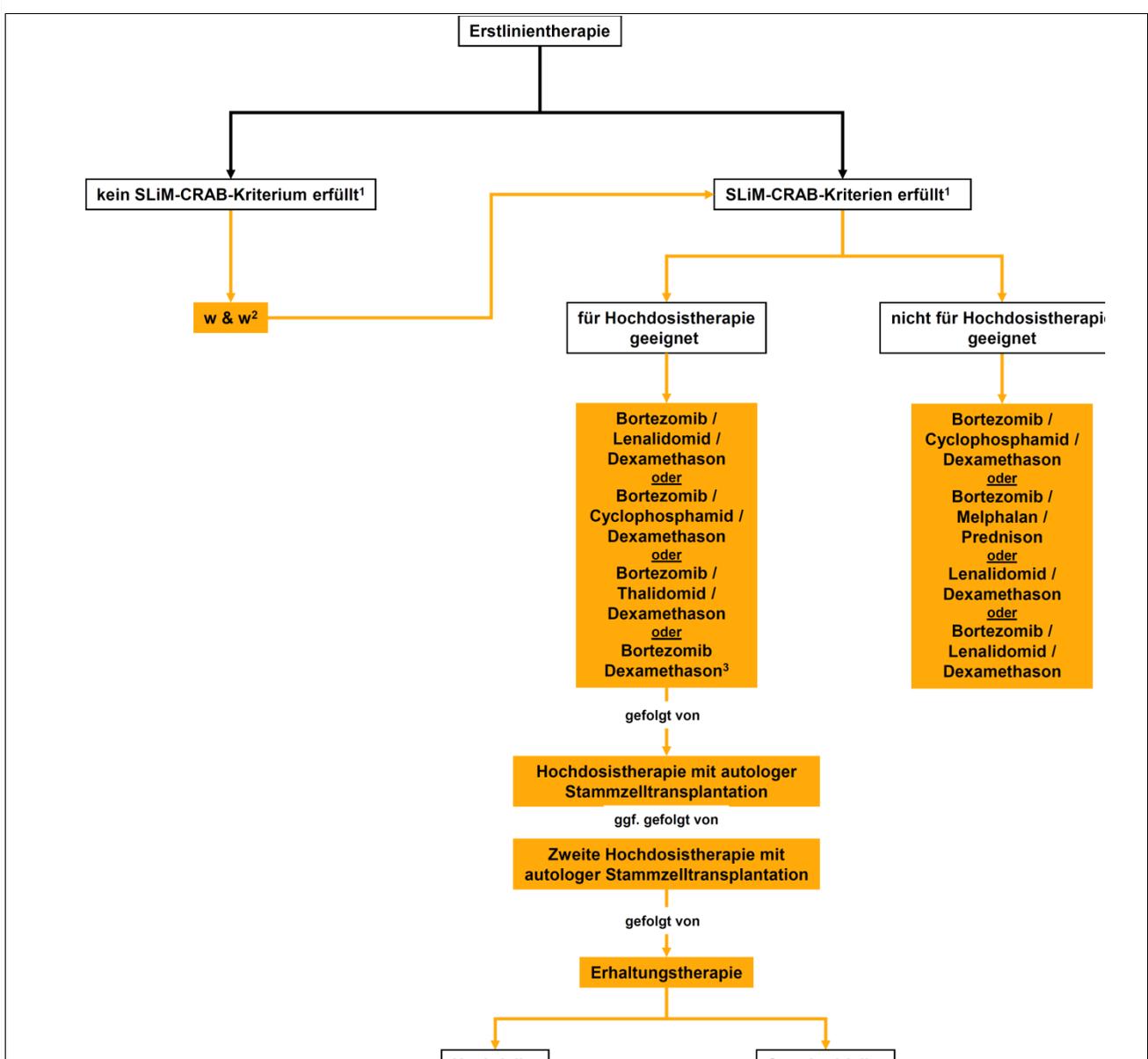
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Studienpopulation ist repräsentativ für eine <i>nicht für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation</i> geeignete Kohorte. • Die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen. • Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führt zu einer Steigerung der Rate tiefer Remissionen, der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist bemerkenswert angesichts der Vielfalt von heute zugänglichen Postprogressionstherapien, die den Effekt der ersten Therapie auf das Gesamtüberleben reduzieren können. • Die Lebensqualität ist in den Daratumumab- und in den Kontrollarmen etwa gleich. Fatigue tritt im Daratumumab-Arm selten auf. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wird durch die Kombination mit Daratumumab nicht wesentlich geändert. Pneumonien treten häufiger auf, periphere sensorische Neuropathien sind seltener. <p>Die Kombination der Standarderstlinientherapie VMP mit Daratumumab verbessert die Prognose der Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Diese Kombination ist möglicherweise zurzeit die wirksamste Erstlinientherapie in dieser Patientengruppe.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Obwohl formal eine einzige Erkrankung, ist das Multiple Myelom genetisch und klinisch sehr heterogen. Das pathogenetische Konzept basiert auf einem mehrstufigen und hierarchischen Prozess. Klinische Vorstufen des Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende (smouldering) Myelom.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen [1].</p> <p>Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre. In allen Altersgruppen liegt die Erkrankungsrate von Männern über der von Frauen.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine Therapie ist bei Patienten mit Multiplem Myelom nicht mehr nur bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) sondern nun auch bei Vorliegen der sog. SLiM-CRAB Kriterien der <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten 15 Jahren grundlegend gewandelt. Weiterhin spielt die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine wichtige Rolle. Deshalb orientiert sich der Algorithmus für die Erstlinientherapie an der Eignung der Patienten für eine Hochdosistherapie. Bei nicht für eine Transplantation geeigneten Patienten wird eine Erstlinientherapie eingeleitet. Ein Therapie - Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Therapie - Algorithmus bei Erstdiagnose</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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



Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Daratumumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaft [1]. Geeignete Kombinationstherapien sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason - Bortezomib / Melphalan / Prednison (modifiziertes <i>sog. VISTA-Protokoll</i> mit <i>einmal/Woche appliziertem Bortezomib</i> als Grundlage des experimentellen und des Vergleichsarms der Zulassungsstudie) - Lenalidomid / Dexamethason, kontinuierlich gegeben - Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason 	<p>Zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien eine Empfehlung zugunsten von Kombinationstherapien basierend auf einem Immunmodulator bzw. auf dem Proteasominhibitor Bortezomib hervor. Dies betrifft die zugelassenen Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison sowie Lenalidomid + Dexamethason. Die Dreifachkombination Lenalidomid + Melphalan + Prednison ist ebenfalls zugelassen, jedoch stellt sich die Evidenz insgesamt schlechter dar. So konnte im Gegensatz zu den Dreifachkombinationen von Bortezomib bzw. Thalidomid mit Melphalan + Prednison kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu Melphalan + Prednison gezeigt werden. Neben den zugelassenen Kombinationen wird auch die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassene Dreifachkombination bestehend aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason empfohlen. Es besteht eine</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. In Anbetracht der vorliegenden Evidenz stellen im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gleichermaßen geeignete Komparatoren für die Nutzenbewertung dar. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ALCYONE, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 706 Patienten mit neudiagnostiziertem, therapiebedürftigem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet waren. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Studien wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden 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)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit wurde in der Zulassungsstudie noch nicht erreicht. Mit Datenschnitt vom 12. Juni 2018 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Daratumumab-Arms (HR 0,69; p = 0,0234).</p> <p>Aufgrund der Vielzahl von wirksamen Arzneimitteln im Progress nach der Erstlinientherapie ist eine weitBewertung der Überlebenszeit erst nach 5-10 Jahren möglich. Dafür ist eine langfristige, sorgfältige Dokumentation der Postprogressionstherapie erforderlich.</p>	<p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor. Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses war zum 3. Datenschnitt noch nicht erreicht. Im Prüfarm waren 59 Ereignisse aufgetreten gegenüber 83 Ereignissen im Vergleichsarm (Hazard Ratio (HR): 0,68; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,49; 0,95]; p-Wert = 0,023).</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergibt sich somit ein Zusatznutzen der Daratumumab-Kombination, welcher in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wird durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio zum Datenschnitt vom 12. Juni 2018 liegt bei 0,43. In diesem Rahmen wurde auch eine Analyse des sog. "PFS2" vorgelegt, d.h., des Intervalls zwischen Randomisierung und Progress nach Therapie im ersten Krankheitsrezidiv. Nach 36 Monaten liegt die Rate der progressionsfreien Patienten unter D-</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes. Im Daratumumab-Arm erlitten 134 Patienten (38,3 %) das Ereignis im Vergleich zu 223 Patienten (62,6 %) im Vergleichsarm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR: 0,43 [0,35; 0,54]; p < 0,0001).</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	VMP -> Daratumumab bei 77%, die Rate nach VMP bei 58% (HR 0,59).	Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (VGPR) lag bei 75,7%, die Rate stringenter kompletter Remissionen (sCR) bei 22,3%, jeweils signifikant besser als im Vergleichsarm. Die Rate MRD (Minimal Residual Disease)-negativer Patienten lag unter D-VMP bei 34,3% versus 11,8% im VMP-Arm.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC-QLQ-C30 und mittels des generischen EQ-5D VAS-Fragebogens erfasst. Dabei zeigten sich in den meisten Kategorien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ausnahme ist der Endpunkt Fatigue, bei dem sich signifikante Unterschiede zugunsten des Daratumumab-Arms zeigten.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ALCYONE anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ C30 abgebildet. In keiner der Skalen (allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion bzw. sozialen Funktion) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Prüf- und Kontrollarm vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Daratumumab ist in der Kategorie Lebensqualität somit nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Daratumumab-Arm auftraten waren Infektionen (23,1%), vor allem Pneumonien (11,3%), und infusionsassoziierte Reaktionen (4,9%).</p> <p>Andere Nebenwirkungen der Kombinationstherapie, z. B. Hämato- oder Neurotoxizität, wurden durch Daratumumab nicht verstärkt.</p> <p>Neurotoxizität ist eine limitierende, für die Patienten sehr belastende Nebenwirkung von Bortezomib. Durch den Wechsel von der früher üblichen intravenösen auf die subkutane Gabe tritt diese Nebenwirkung seltener auf, im Kontrollarm aber noch bei 4,0% der Patienten im CTCAE Grad 3/4. In der Kombinationstherapie mit Daratumumab wurde die Rate</p>	<p>Insgesamt liegen in der Kategorie Nebenwirkungen somit Vorteile der Daratumumab-Kombination hinsichtlich der Therapieabbrüche sowie Vor- als auch Nachteile in Bezug auf die spezifischen Nebenwirkungen vor. Da sich die Nachteile bei einigen spezifischen UEs nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und UE (CTCAE-Grad 3-4) widerspiegeln, werden sie nicht zur Herabstufung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	peripherer sensorischer Neuropathien auf 1,4% gesenkt.	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wird weiterhin von der IQWiG-Methodik nicht erfasst. Das ist inhaltlich nicht nachvollziehbar. Die Reduktion der Neuropathie wird nicht angemessen bewertet. Die subjektive Belastung der Patienten ist oft größer als in der CTCAE-Klassifizierung abgebildet.</p> <p>Die in der letzten Bewertung von Daratumumab im IQWiG-Bericht geforderte, geschlechtsspezifische Differenzierung des Zusatznutzens von Daratumumab (<i>erheblich</i> für Frauen, <i>nicht belegt</i> bei Männern) wird im jetzigen Bericht nicht wiederholt, auch nicht thematisiert.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden 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)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Daratumumab ist der erste Anti-CD38 Antikörper in der Onkologie. Das therapeutische Konzept ist schlüssig, da die hohe Expression von CD38 ein Charakteristikum von Plasmazellen und des Multiplen Myeloms ist. In den späteren Therapielinien hat Daratumumab in Mono- und vor allem in den Kombinationstherapien durch die tiefen Remissionen, den hohen Hazard Ratio beim progressionsfreien Überleben und die signifikante Verlängerung der Überlebenszeit beeindruckt [4, 5, 6, 7].</p> <p>Jetzt ist Daratumumab in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms angekommen. Bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, bestätigt Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison seine hohe Wirksamkeit. Die Verlängerung der Überlebenszeit im dritten Datenschnitt ist statistisch signifikant. Das ist überzeugend, beim Multiplen Myelom mit der Fülle wirksamer Arzneimittel in der Zweit- und Drittlinientherapie nicht selbstverständlich. Aus klinischer Sicht stellt allein die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit in Kombination mit dem direkt patientenrelevanten Nutzen der Reduktion der krankheitsassoziierten Fatigue bereits einen quantifizierbaren Zusatznutzen dar.</p> <p>Formal sind zwei methodische Aspekte zu diskutieren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Studienpopulation</u> 	<p>Ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie liegt für den Endpunkt Gesamtmortalität vor, welcher im Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird. Ein vom Ausmaß geringfügiger Vorteil liegt in der Morbidität für den Endpunkt Fatigue vor. Kein statistisch signifikanter Unterschied liegt im Bereich der Lebensqualität vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen stehen sich Vor- und Nachteile gegenüber.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Verblindung wird die Verzerrung für die Ergebnisse der Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) als hoch eingestuft. Unsicherheiten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ergeben sich zum einen daraus, dass in der Gesamtpopulation Patienten enthalten sind, welche für eine ASZT nach aktuellen Kriterien geeignet sind, und aus einer nicht-zulassungskonformen, jedoch dieser als hinreichend angenähert eingestuften Dosierung von Bortezomib im Kontrollarm.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab festgestellt.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Deutschland besteht ein umfangreiches Netzwerk von erfahrenen Zentren für die autologe Stammzelltransplantation. Deshalb wird auch älteren Patienten mit geringer Komorbidität diese Therapieoption mit der Chance zur Verlängerung der Überlebenszeit angeboten. Bei Durchsicht der Studienunterlagen von ALCYONE ist der Anteil der Patienten unter 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder einem Alter zwischen 65 und 69 Jahren mit einem ECOG-PS von 2 oder Alter von 70 Jahren und älter repräsentativ für diese, <i>nicht für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation</i> geeignete Kohorte.</p> <p>2. <u>VMP - Dosierung</u></p> <p>Seit der Publikation des VMP-Regimes vor mehr als 10 Jahren hat sich die optimale Applikation dieses Therapieprotokolls weiterentwickelt. Ein gewisses Problem stellt dar, dass in der Praxisrealität ein einheitliches Dosierungsschema für VMP, welches in beiden Studienarmen das Grundgerüst bildet, nicht angewendet wird. Insbesondere kommt in der Regel vor allem nicht das zugelassene VISTA-Regime zum Einsatz [8]. Aus den Zusatzanalysen der VISTA-Studie ist bekannt, dass die <i>kumulative Dosis</i> eine entscheidende Größe in Bezug auf Ansprechen und Therapieergebnisse ist [9]. In der ALCYONE-Studie betrug die mediane kumulative Dosis für Bortezomib 46,89 mg/m² im D-VMP-Arm und 42,17 mg/m² im VMP-Arm verglichen mit 38,5 mg/m² Bortezomib in der VISTA Studie. Wie auch bei anderen Regimen hat sich seit Zulassung von VMP, basierend auf Ergebnissen weiterer Phase 3-Studien</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Erfahrungen im Alltag, der Behandlungsstandard zu einer einmal wöchentlichen Gabe von Bortezomib entwickelt. Damit wird das Risiko belastender Nebenwirkungen wie der sensorischen Polyneuropathie weiter reduziert.</p> <p>In einer aktuellen, methodisch aufwändigen Meta-Analyse wurden die verschiedenen Erstlinientherapien direkt und indirekt gegen den Komparator Dexamethason verglichen [10]. In dieser Analyse ist die Kombination von Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednison die zurzeit wirksamste Erstlinientherapie für diese Patienten mit Multiplem Myelom.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014.
3. Mateos EM, Dimpoulos MA, Cavo M et al.: Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 378:518-528, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714678](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678)
4. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP et al.: Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 373:1207-1219, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1506348](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506348)
5. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al.: Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 387:1551-1560, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01120-4)
6. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375:754-766, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038)
7. Dimopoulos M, Oriol H, Nahi H et al.: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375:1319-1331, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607751](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751)
8. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906-917, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0801479](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801479)
9. Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA et al.: Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. *Am J Hematol* 90:314-319 201. DOI: [10.1002/ajh.23933](https://doi.org/10.1002/ajh.23933)
10. Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG et al.: Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation - A Network Meta-analysis. *Haematologica* 2019, Jan 3 (Epub ahead of print). [10.3324/haematol.2018.206912](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.206912)

5.10 Stellungnahme Celgene GmbH

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Daratumumab / Darzalex®
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene 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)
IQWiG S.49	<p><u>Anmerkung:</u> <u>Endpunkt Progressionsfreies Überleben:</u></p> <p><i>Das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression wurden in der Studie ALCYONE definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß der Definition der internationalen Myelom Arbeitsgruppe (IMWG). Diese Einstufung basiert ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und auf Laborparametern, jedoch nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression in der vorliegenden Operationalisierung sind daher nicht patientenrelevant.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Nach Überzeugung von Celgene handelt es sich beim Progressionsfreien Überleben (PFS) in der Indikation Multiples Myelom (MM) um einen patientenrelevanten Endpunkt. Eine Progression stellt für Patienten mit Multiplem Myelom ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patienten,</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes. Im Daratumumab-Arm erlitten 134 Patienten (38,3 %) das Ereignis im Vergleich zu 223 Patienten (62,6 %) im Vergleichsarm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR: 0,43 [0,35; 0,54]; p < 0,0001).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat (Schmidt und Jungcurt, 2013). Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese (Abedinpour et al., 2012). Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patienten zu vermeiden (Straka et al., 2012).</p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die</p>	<p>des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität eines Patienten mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das Progressionsfreie Überleben mit dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben (Felix et al., 2013). Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich (Palumbo und Anderson, 2011). Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für den Patienten einher (Schmidt und Jungcurt, 2013). Schlussendlich kommt auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Nutzenbewertungsbericht zur Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom zu dem Schluss, dass es sich bei der Progression um ein patientenrelevantes Ereignis handelt, und bezeichnet „langandauernde Remissionszeiten“, also progressionsfreie Zeit, als Therapieziel in dieser Indikation (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011).</p> <p>Aufgrund dieser Argumente kommt Celgene genauso wie der pU zusammenfassend zu der klaren Überzeugung, dass Progressionsfreies Überleben ein Endpunkt von inhärenter Patientenrelevanz ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
2. FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*, 13, 122.
3. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) 2011. Abschlussbericht N05-03C Version 1.0. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Kurzfassung. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
4. PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364, 1046-60.
5. SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. *Market Access & Health Policy*, 19-20.
6. STRAKA, C., ODUNCU, F. S., FRANKE, D. & DIETZFELBINGER, H. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.

C. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Daratumumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Februar 2019
von 12.15 Uhr bis 13.10 Uhr

–

Stenografisches

Wortprotokoll

–

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Lebioda
Frau Dr. Schöhl

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

Frau Dr. Hartmann
Frau Naumann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Dr. Brech
Frau Hofmann-Xu

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr PD Dr. Röllig
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)/German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Herr Prof. Dr. Knop
Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Dethling
Herr Fischer

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr PD Dr. Eisele
Herr Dr. Englisch
Herr Dr. Potthoff
Herr Dr. Sindern

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Pitura
Herr Dr. Ratsch

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu unserer Anhörung im Stellungnahmeverfahren Daratumumab, neues Anwendungsgebiet, heute: Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Basis des heutigen Stellungnahmeverfahrens bzw. der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember 2018. Zu dieser haben Stellungnahmen abgegeben der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH, die DGHO, Herr Professor Dr. Einsele, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II aus Würzburg, AMGEN, Bristol-Myers Squibb, Celgene, GlaxoSmithKline, Medac und Takeda Vertriebs GmbH & Co. KG. sowie der vfa.

Wir führen Wortprotokoll, und deshalb bitte ich Sie prophylaktisch, wenn Sie gleich das Wort ergreifen, das Mikrofon zu benutzen und Ihren Namen, entsendende Institution oder Unternehmen zu nennen.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen. Anwesend sind für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag Herr Dr. Englisch, Herr Privatdozent Dr. Eisele, Herr Dr. Potthoff und Herr Dr. Sindern, für die DGHO Herr Privatdozent Dr. Röllig, Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Knop sowie Frau Professor Dr. Weisel – Sie beide jetzt auch in der Eigenschaft als Angehörige der GMMG, nur damit das für das Protokoll richtig erfasst ist –, für AMGEN Frau Lebioda und Frau Dr. Schöhl, für BMS Frau Dr. Hartmann sowie Frau Naumann, für Celgene Frau Dr. Brech und Frau Hofmann-Xu, für GlaxoSmithKline Herr Dr. Dethling und Herr Fischer, für Medac Herr Dr. Erdmann, für Takeda Frau Pitura und Herr Dr. Ratsch sowie vom vfa die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner.

Dann gebe ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend zur Dossierbewertung die wesentlichen Aussagen zu machen und die aus seiner Sicht notwendigen Punkte darzustellen. Wir werden dann in eine muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer möchte das machen? – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank zunächst für die Möglichkeit zu einer Einleitung. Sie kennen Daratumumab bereits aus früheren Anhörungen. Heute geht es erstmals in einer Nutzenbewertung zum multiplen Myelom um bisher unbehandelte Patienten. Bevor ich aber zu den zwei Punkten komme, die aus unserer Sicht besonders wichtig sind, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Sie kennen bereits aus früheren Anhörungen den Privatdozent Dr. Lewin Eisele, Facharzt für Hämatologie und Onkologie, verantwortlich für Fragen zu Methoden und den durchgeführten Analysen, sowie Herrn Dr. Christian Englisch, ärztlicher Fachleiter multiples Myelom aus dem medizinischen Fachbereich. Neu – nicht bei Janssen, aber hier in dieser Runde – ist Herr Dr. Dietrich Potthoff, der für die Erstellung des Dossiers verantwortlich war.

Die zwei aus unserer Sicht wichtigen Themen sind erstens die Frage der Operationalisierung der Studienpopulation hinsichtlich der Nichteignung für eine autologe Stammzelltransplantation und zweitens die Frage der Dosierung von Bortezomib im

Vergleichsarm. Zur ersten Frage. Die Unsicherheit in Bezug auf die Operationalisierung der ASCT-Nichteignung ist eine Folge des geänderten wissenschaftlichen Konsenses hinsichtlich der Kriterien für eine ASCT-Eignung. Während zum Zeitpunkt der Konzeption der Studie die Eignung primär anhand von festen Altersgrenzen bestimmt wurde, ist heute das biologische Alter maßgeblich. Daher wurde bereits im Zulassungsverfahren von der EMA eine Zusatzanalyse für eine Subgruppe der Studienpopulation angefordert, welche als eine gemäß den aktuellen Kriterien geeignetere Operationalisierung der ASCT-Nichteignung anzusehen ist. Diese haben wir im Dossier für den aktuellen Datenschnitt vorgelegt. In den für die Nutzenbewertung zentralen patientenrelevanten Endpunkten, aber auch in den unterstützend dargestellten zeigt sich eine hohe Ähnlichkeit der Effektgrößen zwischen Subgruppe und Studienpopulation. Wir haben auch Versorgungsdaten analysiert, die es weiterhin sehr plausibel machen, dass mehr als 80 Prozent der Gesamtpopulation in der Studie nicht für eine ASZT infrage kommen. Aufgrund aller Analysen ist es damit sehr plausibel, dass die gesamte Population in der Studie repräsentativ für die Zielpopulation ist, sodass die Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Zur zweiten Frage. Das in der ALCYONE-Studie verwendete Dosierungsschema von Bortezomib weicht von dem zugelassenen Schema ab. Der Unterschied besteht in der Anzahl der wöchentlichen Gabe von Bortezomib in den Zyklen 2, 3 und 4. Die Anzahl und Dauer der Zyklen sowie die Gabe von Melphalan und Prednison sind gleich. Seit der Zulassung von VMP wurde viel geforscht, um das Regime zu verbessern. Dabei ging es immer darum, die Wirksamkeit zu erhalten, gleichzeitig aber die Verträglichkeit zu verbessern. Therapielimitierend sind hier insbesondere die peripheren Neuropathien. Es wurden VMP-Regime entwickelt, die in den frühen Zyklen Bortezomib geringer dosieren, um mehr Patienten länger therapieren zu können. Damit erreicht man auch die hohe kumulative Dosis von Bortezomib, die für die Wirksamkeit wichtig ist.

Heute geht es aber nicht primär um den Vergleich der VMP-Regime, sondern um die Frage, ob das in der ALCYONE-Studie verwendete VMP-Regime als im Rahmen der Zulassung geeignete Umsetzung der zVT angesehen werden kann. Das IQWiG kam in seiner Dossierbewertung zu dem Schluss, dass es sich um eine hinreichende Annäherung an das zulassungskonforme Regime handelt. Wir haben im Dossier einen umfangreichen indirekten Vergleich auf Basis von Individualdaten zwischen den VMP-Armen der Zulassungsstudie von VMP und der ALCYONE-Studie vorgelegt, um die vergleichbare Wirkung beider Regime zu zeigen. Für das IQWiG spricht prinzipiell nichts gegen unsere Argumentation diesbezüglich. Es merkt jedoch an, dass die im Vergleich zum zugelassenen VMP-Schema geringere Bortezomib-Gabe im zweiten bis vierten Zyklus möglicherweise zu einer geringeren Wirksamkeit im Komparatorarm und folglich zu einer Überschätzung der Wirksamkeit zugunsten von Daratumumab geführt haben könnte. Aus dem genannten Vergleich der beiden Regime ergeben sich jedenfalls keine Hinweise darauf. Die Überlebensraten sind zu allen untersuchten Zeitpunkten im ALCYONE-VMP-Arm numerisch größer. Auch die Kaplan-Meier-Kurven liegen praktisch übereinander, sodass die verfügbaren Daten für ein vergleichbares Sterberisiko unter beiden Regimen sprechen. Auch die kumulativen Bortezomib-Dosen sind vergleichbar. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigt sich der erwartete Vorteil in vielen Sicherheitsendpunkten, insbesondere auch in den peripheren Neuropathien. Somit ergibt sich hier gegebenenfalls auch eine Verzerrung zuungunsten von Daratumumab. Daher ist aus unserer Sicht das verwendete VMP-Regime als hinreichende Annäherung an

die zulassungskonforme Gabe zu sehen, sodass die Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Die Kombination mit Daratumumab zeigt hinsichtlich der verträglichkeitsverbesserten VMP-Regime nochmals einen Vorteil in der Verträglichkeit. Dieser ergibt sich zuvorderst aus einem signifikanten Unterschied zugunsten des Daratumumab-Regimes in der Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt. Dieser Unterschied wird maßgeblich durch die unterschiedliche Rate an peripheren Neuropathien verursacht. In den weiteren übergeordneten Kategorien der Verträglichkeit, also in der Gesamtbetrachtung aller schwerwiegenden bzw. schweren UEs mit Grad ≥ 3 , zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der zeitadjustierten Auswertung.

Unter der Therapie mit Daratumumab kommt es auch zu Schaden auf der Ebene von SOC und PT; das haben wir auch im Dossier dargestellt. Hier sind insbesondere die Pneumonien zu nennen. Es zeigen sich jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der dadurch bedingten Therapieabbrüche. Daher gehen wir davon aus, dass der genannte Schaden nicht derart ist, dass er eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens von Daratumumab in der Verträglichkeit rechtfertigt. Dies steht im Einklang mit dem Ergebnis, dass es keinen Nachteil unter Daratumumab in der Lebensqualität gibt.

Das langfristige Ziel für Patienten mit multiplem Myelom ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens. Das gilt in gleicher Weise für die Erstlinien- wie die Rezidivtherapie. In der ALCYONE-Studie hat sich eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 32 Prozent zugunsten von Daratumumab ergeben. Daher sehen wir auch in der Mortalität einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen wird aus unserer Sicht nicht durch andere Endpunkte relativiert; denn auch in der Morbidität zeigt sich in patientenrelevanten Endpunkten, auf die ich hier aus Zeitgründen nicht weiter eingehe, der Zusatznutzen von Daratumumab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern. – Die erste Frage an die Praktiker – Sie hatten das gerade angesprochen –: Für mich wäre interessant, zu wissen, wie die Daratumumab-Kombinations Vorteile im Bereich der Symptomatik bezüglich der Fatigue, im Bereich der Nebenwirkungen sowie bei peripheren Neuropathien und Therapieabbrüchen wegen UEs vor dem Hintergrund der Nachteile bei den spezifischen UEs Gefäßerkrankungen, CTCAE-Schweregrad ≥ 3 , Infektionen, parasitären Erkrankungen, die dagegenstehen, in der klinischen Praxis insgesamt bewertet werden. Wie sind die Nebenwirkungen – einerseits Vorteile, andererseits zumindest statistische Nachteile – aus Ihrer Sicht zu bewerten?

Die zweite Frage, die auch ganz interessant ist, lautet, ob auf der Basis des vorliegenden Datenschnitts bereits wirklich belastbare Vorteile im Endpunkt Überleben mit einer gewissen hinreichenden Sicherheit bewertet werden können, yes or no?

Das sind, glaube ich, die beiden entscheidenden Fragen, über die wir uns heute unterhalten sollten. – Wer möchte beginnen? – Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Zu Ihrer ersten Frage. Generell können wir sicher sagen, dass die monoklonalen Antikörper in der Therapie sehr gut verträglich sind und sich durch eine generell geringe Nebenwirkungsrate auszeichnen. Die wichtigste Nebenwirkung ist nicht genannt worden. Das sind die infusionsassoziierten Reaktionen, die ja auch im Dossier ausführlich betrachtet sind. Sie werden in der klinischen Praxis aber vor Ort sowohl

prophylaktisch als auch therapeutisch versorgt. Grundsätzlich ist sicherlich die Addierung einer vierten Substanz zu einer Dreierkombination nie ganz ohne Zusatznebenwirkungen. In der klinischen Praxis sind die Infektionen gerade in dieser Patientenpopulation generell unsere wichtigste Komplikation. Es gab im vergangenen Jahr nochmals aus der größten Studie, die je durchgeführt wurde – die FIRST-Studie mit über 1.600 Patienten –, eine Analyse zu Infektionen. Man sieht hier, dass vor allen Dingen die Patienten in den ersten zwei Zyklen gefährdet sind. Dazu gibt es Leitlinien, wie man damit umgeht. Auch Patienten mit monoklonalen Antikörpern bekommen Prophylaxen, sodass es sich in der klinischen Praxis in der Regel um eine beherrschbare Nebenwirkung handelt. Das sieht man auch daran, dass die höheren Grade nicht sehr eindrucksvoll vermehrt waren.

Zu Ihrer zweiten Frage nach dem Gesamtüberleben. Wir haben hier schon öfter besprochen, wie komplex das bei multiplen Myelomen – Gott sei Dank – durch die hohe Verbesserung der Prognose der Patienten in den letzten Jahren durch die neuen Therapeutika geworden ist. Ich denke, dass wir hier dennoch einen Punkt von Signifikanz sehen. Wir wissen, dass gerade in der älteren Patientenpopulation etwa ein Drittel der Patienten ist, die nicht mehr die nächste Therapielinie erreicht. Somit geht uns gerade in dieser Patientenpopulation von Therapielinie zu Therapielinie ein ganz erheblicher Anteil an Patienten verloren. Daher ist eine effektive Krankheitskontrolle in der ersten Linie umso zentraler. Ich denke, dass das, was wir im Moment im dritten Datenschnitt sehen, valide – zumindest nach dem, was wir sagen können – aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DGHO/GMMG): Noch ganz kurz hinzugefügt: Wir haben ja eine Phase der ersten neuen Zyklen, wo eine Dreierkombination vs. eine Viererkombination steht. Selbst in dieser frühen Phase, wo eben die eine Hälfte der Patienten randomisiert die Viererkombination unter Hinzunahme von Daratumumab bekommen hat, sehen Sie nicht etwa eine gleich hohe, sondern eine geringere Rate an Therapieabbrüchen. Intuitiv hätte man gesagt: Die Patienten, die eine Viererkombination haben, haben mehr kumulative Toxizität; von denen brechen mehr ab. – Aber genau das Gegenteil ist passiert. Das heißt, man scheint wirklich frühe Progressionsereignisse durch die hohe Effektivität zu verhindern. Die Tolerabilität scheint so gut zu sein, dass das eben zu keiner überzeichneten Rate an Therapieabbrüchen führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Bitteschön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Zwei Punkte. Das Erste bezieht sich auf die Dosierung von Bortezomib. Herr Sindern, Sie haben einen nicht adjustierten indirekten Vergleich im Dossier vorgelegt mit dem Hinweis, dass sich in Bezug auf die Wirksamkeit – sprich: auf das Gesamtüberleben – keine Unterschiede zeigen. Dazu möchte ich nur anmerken, dass man berücksichtigen muss, um welche Daten es sich hier handelt. Es handelt sich tatsächlich um Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Da muss man schon sehr vorsichtig sein, wenn man Aussagen zur Äquivalenz machen möchte, was das angeht. Ich habe dazu noch eine Frage an die Kliniker. Die reduzierte Bortezomib-Dosis wird in den meisten Leitlinien erwähnt und empfohlen, gerade aber nicht in der DGHO-Leitlinie. Könnten Sie ausführen, wie die Einschätzung dahin gehend ist?

Bei dem zweiten Punkt, den ich habe, geht es um die spezifischen UEs und die Kaplan-Meier-Kurven, die Sie geliefert haben. Ein Argument von Ihnen war, dass man sieht, dass alle Ereignisse im ersten Zyklus auftreten und danach keine mehr hinzukommen. Aus meiner Sicht sind diese Analysen gar nicht dafür geeignet, genau das zu sagen; denn natürlich kann ein Patient, der im ersten Zyklus ein Ereignis hat, im zweiten, dritten und vierten Zyklus noch einmal ein Ereignis haben. Das würde man in den Kaplan-Meier-Kurven gar nicht sehen, wenn man nur das erste Ereignis betrachtet. Also: Wie war es denn in den Studien? Frau Weisel hat gerade darauf hingewiesen, dass zum Beispiel Infektionen auch im zweiten Zyklus stattfinden können. Können die Nebenwirkungen tatsächlich im weiteren Verlauf auftreten, oder treten sie immer nur im ersten Zyklus auf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Zu der Frage zu den Leitlinien der DGHO, die im Gegensatz zu anderen keine niedrigere Dosierung von Bortezomib vorsehen, Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dieses sogenannte VMP-Regime hat sich seit der ersten Publikation, VISTA im *New England Journal of Medicine*, erheblich verändert. Ich muss kritisch sagen: Das Erste war damals immer noch intravenöse Therapie mit der relativ hohen Rate an Neurotoxizitäten. Wir sind uns nicht völlig sicher, was das optimale VMP-Schema ist. Wir denken, dass es verschiedene Weisheiten gibt. Herr Knop hat das einmal ausgerechnet. Wichtig ist offensichtlich die kumulative Dosis, die die Patienten bekommen. Das scheint für die Gesamtoxität wichtig zu sein. Deswegen haben wir uns in der letzten Version unserer Leitlinien noch schwer getan, die Dosis zu reduzieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Ganz kurz, nur zur Ergänzung. Wie Sie schon gesagt haben, ist man sich einig, dass man das ursprüngliche VISTA-Regime so nicht geben kann. Erstens gibt man nicht mehr i. v., und zweitens ist das zu toxisch. Dann gab es vor allem Investigator-initiierte akademische Studien der spanischen und der italienischen Studiengruppe, die ein modifiziertes Regime etabliert haben. Aber die waren alle nicht gleich. In praxi geht jeder relativ rasch auf einmal wöchentlich und schaut dann, dass er die kumulative Dosis erreicht. Wir haben uns dann aber, als wir die Leitlinien geschrieben haben – wir wussten, dass eine neue Zulassung kommt –, nicht auf eines der Regime festgelegt, wie Herr Wörmann schon sagte. Aber in praxi spielt das ursprüngliche keine Rolle mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich hätte zwei Fragen zu diesem Themenkomplex. Zuerst eine Rückfrage vielleicht an die Kliniker zur Bortezomib-Dosierung. Die in der Studie ALCYONE eingesetzte Dosierung bedeutete, dass Patienten mit 55 mg Kumulativdosis aufhören mussten, auch wenn sie Bortezomib vertragen und keine Neuropathien hatten. Würden Sie das in der klinischen Praxis auch so machen, also unterhalb der zugelassenen Kumulativdosis aufhören, obwohl der Patient den Wirkstoff gut verträgt?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Wir hatten diesen Punkt in der Rezidivbehandlung. Was ist richtig: acht Zyklen oder weiter? In der Erstbehandlung ist es noch komplexer, weil man in diesem Regime Melphalan mitschleppt. Damit muss man aufhören wegen der Stammzelltoxizität. Dann gab es einfach nie eine Studie, die eine Bortezomib-Erhaltung valide geprüft hat. Ich gebe Ihnen recht: Das lag ein bisschen auf der Hand. Am Ende hat man sich gerade bei den älteren Patienten und auch aufgrund möglicher Neuropathie immer an diese festen Zyklen gehalten und ist nicht mit einer Substanz darüber hinausgegangen, ohne eine gute Evidenz zu haben. Das war in der Rezidivbehandlung anders, weil wir da eine amerikanische Zulassung und auch entsprechend Evidenz hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Herr Potthoff.

Herr Dr. Potthoff (Janssen): Was ich anmerken möchte, ist, dass wir in dem Dossier gezeigt haben, dass in den Studiengruppen, die auch reduzierte Bortezomib-Gaben eingesetzt haben, vergleichbare gesamt-kumulative Dosen resultierten wie in der Zulassungsstudie. Auch im VMP-Arm von der ALCYONE kam es zu einer vergleichbaren kumulativen Dosis. Insofern würde ich sagen, dass wir die gleichen Wirksamkeitsdaten erreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eisele.

Herr Dr. Eisele (Janssen): Ich möchte auf den von Herrn Vervölgyi angesprochenen indirekten Vergleich eingehen. Wir haben im Dossier ausführlich zum Beispiel die Patientencharakteristika der zwei Arme dargestellt und kommen eben zu dem Schluss, dass die Studienarme schon eine ganz gute Vergleichbarkeit zeigen, sodass wir den Vergleich valide durchführen können. Ein wichtiger Punkt ist auch, dass wir Individualdaten hatten. Das heißt, wir haben – das ist kein naiver Vergleich – für die Berechnung der Effektmaße ein multivariablen Modell genutzt, das aus unserer Sicht die Validität des Vergleichs noch verbessert. Was die Kaplan-Meier-Kurven angeht – nicht die Kaplan-Meier-Kurven zu den unerwünschten Ereignissen oder zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen, die Sie angesprochen haben, sondern zum Vergleich –: Beim Overall Survival haben wir auch eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Hier sieht man, dass die Kurve des ALCYONE-VMP-Arms zumindest zu dem Intervall, wo noch viele Patienten unter Risiko stehen, praktisch immer oberhalb der Kurve des VMP-Arms VISTA verläuft, sodass insbesondere die Aussage, die Herr Sindern am Anfang gemacht hat, nämlich dass wir bezüglich des Overall Survivals schon eine gute Vergleichbarkeit sehen, aus unserer Sicht unterstützt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Zwei Nachfragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Erste Nachfrage zu dem indirekten Vergleich. Frau Weisel hat schon darauf hingewiesen, dass sich in den letzten zehn Jahren beim multiplen Myelom einiges verändert hat. Auch der vfa hat auf seiner Website *Pharmafakten* im Oktober 2018 auf eine Studie hingewiesen, die zeigt, dass beim Myelom in den letzten zehn Jahren die Lebenserwartung um 50 Prozent gestiegen ist. Die Studie VISTA ist meines Wissens mittlerweile zehn Jahre alt. Können Sie vielleicht ausführen, zu welchem Erkenntnisgewinn ein Vergleich zwischen zwei Studien, die

mittlerweile zehn Jahre auseinanderliegen, gerade beim Myelom beitragen kann? – Erster Punkt.

Zweiter Punkt. Sie argumentieren, dass das in der Studie ALCYONE eingesetzte Bortezomib-Schema eine gleichwertige Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit gewährleisten werde. Sie sind ja auch der pharmazeutische Unternehmer von Bortezomib. Sie wären meines Wissens nach Arzneimittelgesetz dazu verpflichtet, diese neuen Erkenntnisse in die Fachinformation aufzunehmen, wenn sie denn wissenschaftlich gesichert wären. Warum ist das noch nicht erfolgt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Zuerst zur Frage, warum wir den Vergleich zwischen der VISTA-Studie und der ALCYONE-Studie gemacht haben. In der Tat ist die VISTA-Studie, glaube ich, aus dem Jahr 2004. Nun, weil es die Zulassungsstudie ist. Ich glaube, der Satz steht im IQWiG-Dossier: Die Nutzenbewertung erfolgt im Rahmen der Zulassung. – Natürlich ging es für uns darum, zu zeigen, dass wir trotz der Abweichung, die wir nun einmal im ALCYONE-Regime zur Zulassung haben, diese Studie hier anwenden können. Es ist sehr deutlich geworden, dass in der Praxis sehr viele verschiedene Regime eingesetzt werden. Wenn wir natürlich weiter Velcade gäben, wäre das auch off label. Das würde die Situation nicht verbessern.

Sie finden auf der Website der EMA, dass wir einen Antrag gestellt haben, die Fachinformation von Velcade in den Abschnitten 4.2 und 5.1 zu ändern, um hier die Erfahrung, die es aus den verschiedenen Studien mit VMP-Regimen gibt, aufzunehmen. Wir haben indirekte Vergleiche vorgelegt; diese sind auch – so meine ich – auf dem ASH publiziert worden. Hier kam es dann zu Rückfragen zu PK-Daten. Diese konnten wir in der Kürze der Zeit nicht liefern. Dann haben wir den Antrag zurückgezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Zwei kurze Fragen. Erste Frage. Die Studie hätte eigentlich sehr leicht doppelblind durchgeführt werden können. Sie haben ja die gleichen Regime als Backbone. Warum haben Sie das nicht gemacht?

Die zweite Frage lautet: Wenn ich es richtig verstanden habe, ist die kumulierte Dosis von Bortezomib im D-VMP-Arm höher als im VMP-Arm in der Studie ALCYONE. Sie sehen trotzdem weniger Neuropathien. Wie kann man das erklären? Ist Daratumumab ein Protektivum? Das halte ich für eher unwahrscheinlich. Vielleicht gibt es eine andere Erklärung. Mir ist allerdings keine eingefallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Potthoff, bitte.

Herr Dr. Potthoff (Janssen): Auf die erste Frage werde ich antworten, auf die zweite Frage mein Kollege, Herr Englisch. – Die Verblindung haben wir schon häufiger besprochen. Es ist so, dass es im Daratumumab-Arm häufig zu Infusionsreaktionen kommt und daher direkt schon am Anfang der Studie eine Entblindung für einen großen Teil der Patienten auftritt. Man müsste berücksichtigen, dass die Patienten eine Placebo-Prämedikation und auch eine Placebo-Infusion bekommen müssten, obwohl letztendlich keine richtige Verblindung

wirksam durchgehalten werden kann. Deswegen hat man sich mit der Zulassungsbehörde verständigt, keine Verblindung in dieser Studie durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Auf die zweite Frage antwortet Herr Englisch, bitte.

Herr Dr. Englisch (Janssen): Zu der Frage, warum im Daratumumab-Arm weniger Polyneuropathien auftreten. Wir haben hierzu keine eindeutige Evidenz, warum das so ist. Es ist ein Phänomen, das in der Studie aufgetreten ist. Letztendlich vergleichen wir hier zwei Regime. Wir vergleichen nicht Daratumumab mit irgendetwas anderem, sondern Dara-VMP und VMP. Letztendlich liegt wahrscheinlich in diesem Vergleich der Grund dafür. Hieraus ergibt sich letztlich der Unterschied. Was wir schon gemacht haben, ist, bestimmte Dinge anzuschauen, um diese auszuschließen, etwa Komorbiditäten und Vortherapien. Da haben wir keinen Unterschied feststellen können, der das erklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Am Anfang kam schon deutlich heraus: Die infusionsassoziierten Reaktionen sind wirklich häufig, und wir achten sehr auf diese Patienten am Anfang. Sie bekommen Prämedikation mit entsprechenden Antihistaminika; das ist nicht ganz ohne. Man muss sich schon überlegen, das in den Placebo-Arm reinzutun; das finde ich schwierig. Vielleicht könnte man die Theorie zu dem zweiten Punkt, der Neuropathie, aufstellen, dass der Eiweißgehalt etwas damit zu tun hat. Wir wissen ja, dass die Amyloidose eine Konsequenz der multiplen Myelome ist. Wenn wir bessere Remissionen haben, könnte es theoretisch sein, dass weniger Neuropathien auftreten. Das ist aber theoretisch. Es ist bemerkenswert, dass wir hier bei Dreiviertel der Patienten sehr gute partielle Remissionen haben, also bei 75 Prozent. Sonst sind wir bei 50 Prozent; das kennen wir sonst gar nicht in diesem Maße. Das wäre eine mögliche Hypothese.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Mostardt.

Frau Dr. Mostardt: Ich habe noch eine kurze Nachfrage zur Zielpopulation. Sie haben ja quasi eine Neuberechnung in den Stellungnahmen gemacht, in denen Sie viele Punkte, die wir angesprochen haben, umgesetzt haben. Dazu habe ich zwei Fragen. Die erste Frage betrifft die Berücksichtigung der Patienten mit Smoldering Multiplem Myelom. Da haben Sie uns einen Anteil genannt für diejenigen, die quasi behandlungsbedürftig werden. Es ist nicht ganz klar, wie Sie auf diesen Anteil kommen. Vielleicht können Sie das kurz erläutern und auch, warum Sie sich dagegen entschieden haben, die in der Studie genannten 57 Prozent zu nehmen.

Meine zweite Frage geht an die Kliniker. Im Moment ist es so, dass auch in der aktualisierten Analyse alle Patienten, die innerhalb von sechs Monaten nach Diagnosebeginn versterben und keine myelombedingte Therapie bekommen haben, herausgerechnet sind; das sind ungefähr 300 Patienten. Können Sie Ihre Einschätzung dazu geben, ob diese für das Medikament tatsächlich nicht infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer fängt an? – Herr Potthoff, bitte.

Herr Dr. Potthoff (Janssen): Auf Ihre erste Frage möchte ich Ihnen gern Folgendes antworten: Wir haben die Smoldering-Patienten berücksichtigt. Es gibt eine Publikation, in

der die Transformationsraten erwähnt sind, wie schnell die Patienten von einem Smoldering zu einem multiplen Myelom transformieren. Wir haben diese Transformationsraten auf diesen Anteil bezogen und dann die Zahl der Patienten kumuliert – das haben wir für einen Zeitraum von zehn Jahren gemacht –, sodass wir dann letztendlich auf diese 49 Prozent gekommen sind. Wir haben uns das auch für einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren angeschaut. Aber irgendwann ist die Transformationsrate so langsam – man kann auch 15 Jahre nehmen –, dass eigentlich nicht mehr sehr viel passiert.

Die zweite Frage betraf die 57 Prozent. Das habe ich, ehrlich gesagt, nicht ganz verstanden. Könnten Sie bitte die Frage wiederholen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Mostardt.

Frau Dr. Mostardt: Sie haben die kumulative Wahrscheinlichkeit der Progression berechnet; so haben Sie das gerade erklärt. Die Studie zeigt aber auch, dass 57 Prozent der Patienten einen Progress nach fünf Jahren erlitten. Meine Frage lautete, warum Sie das nicht verwendet haben. Aber das haben Sie gerade erklärt; das hat sich erledigt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann hängt noch die Beantwortung der Frage nach den besagten 300 Patienten in der Luft. Frau Mostardt, Sie hatten dazu auch eine Frage.

Frau Dr. Mostardt: Genau, meine Frage an die Kliniker lautete, ob es von Ihrer Seite aus korrekt ist, die Leute herauszurechnen, die innerhalb von sechs Monaten versterben, also die die Diagnose bekamen, innerhalb von sechs Monaten zu versterben, und keine myelombedingte Therapie erhielten. Diese sind herausgerechnet worden. Ist das aus Ihrer Sicht korrekt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Dr. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da müssten wir wahrscheinlich in die Details gehen. Wir reden hier über eine Gruppe aus alten Patienten, das heißt über eine Gruppe von Patienten mit erheblicher Komorbidität. Solche Zahlen kann ich mir vorstellen und auch, dass wir Patienten haben, die wir nicht intensiv behandeln. Ich muss aber zugeben: Ich habe die Liste der Patienten nicht präsent, sodass ich nicht sagen kann, was zum Beispiel Komorbidität ausgemacht hat. Aber dass wir eine substantielle Anzahl älterer Patienten haben, die nie myelombedingt behandelt werden, ist korrekt. Ist das die Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es geht im Prinzip darum, zu definieren: Kommen die für die Behandlung nicht infrage oder nicht mehr infrage?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dass es diese Gruppe gibt – auch in dem Umfang –, ist denkbar, zumindest solche, die man vielleicht sehr milde und nicht mit einer Viererkombination behandeln würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Herr Potthoff, bitte.

Herr Dr. Potthoff (Janssen): Was ich kurz dazu ausführen möchte, ist, dass wir in der Krankenkassendatenanalyse gesehen haben, dass ein gewisser Anteil der Patienten innerhalb von zwei Quartalen verstirbt, ohne dass er eine Erstlinientherapie erhalten hat. Wir sind davon ausgegangen, dass diese Patienten nicht fit genug waren für eine Therapie und

deswegen bestenfalls eine BSC-Therapie erhalten haben. Das war der Hintergrund. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DGHO/GMMG): Ich glaube, man kann es ruhig auch ein bisschen offensiver sagen. Ohne dass ich die Zahlen ganz genau kenne, aber es waren ungefähr 30 Prozent der Patienten 75 Jahre und älter in der ALCYONE. Das spricht dafür, dass das keine Schönwetterpatienten waren und dass das keine Schönwetterstudie ist. Wir sind uns alle einig: Um Patienten über 75 Jahre erst einmal durch neun Zyklen und eventuell dann noch durch die Erhaltungstherapie zu führen, braucht man schon ein gutes Protokoll und auch Leute, die adhären sind, und zwar auf beiden Seiten, sowohl bei den Patienten als auch bei den Klinikern, die sie betreuen. Das spricht schon für eine sehr valide Selektion in der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Herrn Kuhn.

Herr Kuhn: Ich hätte zwei kurze Fragen. Die erste Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich des dritten Datenschnittes. War dieser präspezifiziert, oder wurde er auf Anfrage der FDA oder der EMA durchgeführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Potthoff.

Herr Dr. Potthoff (Janssen): Der dritte Datenschnitt ist exakt ein Jahr nach dem ersten Datenschnitt erstellt worden, und er ist nicht im Protokoll präspezifiziert worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich hätte noch eine zweite Frage an die Kliniker bezüglich der Teilpopulation; das ist ja gerade schon so ein bisschen angeklungen. In der Studie gab es eine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben. Patienten über 75 Jahre haben scheinbar nicht profitiert. Ich habe die Frage an Sie: Welche Population schätzen Sie denn als repräsentativ für den deutschen Versorgungsalltag ein: eher die eingeschlossene Population mit dem Alters-Cut-off oder die EMA-Subpopulation, die dann noch nach ECOG-Status und Komorbiditäten eingeteilt ist?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir tun uns grundsätzlich sehr schwer mit den Altersgrenzen in dieser Entität; das ist eine kontinuierliche Diskussion, die wir mit den Krankenkassen haben, über die Indikation. Zur autologen Stammzelltransplantation gibt es alte Studien, die besagen: nur bis 65. Wir merken, dass fitte Patienten auch intensivere Therapien aushalten und dass es jüngere gibt, die das nicht gut tolerieren würden. Die eindeutige Antwort lautet: ECOG und Komorbiditäten für die relevanten Parameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Grundsätzlich sind Altersgrenzen immer problematisch. Ich gebe Herrn Wörmann recht. Der behandelnde Arzt hatte aber beim Einschluss in die Studie – das ist auch ganz wichtig – ja immer die Alternative, den Patienten

nicht einzuschließen, sondern ihm eine alternative Therapie oder auch eine Stammzelltransplantation zugänglich zu machen. Die Patienten werden in der Regel an Zentren behandelt. Man ist verpflichtet, den Patienten über die therapeutischen Alternativen aufzuklären. Ich bin mir sehr sicher, dass ein Kollege, der für einen Patienten eine Stammzelltransplantation als besser erachtet hätte, den Patienten dann auch nicht in die Studie eingeschlossen hätte, sodass die Studie doch wieder eine Population kumuliert, die nicht ganz so streng am Alter orientiert war. Letztlich muss man aber auch sagen: Die Studie mit Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason – diese kam danach; darüber werden wir sicherlich noch diskutieren –, wo wesentlich mehr ältere und alte Patienten eingeschlossen wurden, zeigt, dass eine Viererkombination eine Viererkombination bleibt und sicherlich nicht für jeden alten Patienten geeignet sein kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, eine Nachfrage.

Herr Kuhn: Eine kurze Nachfrage an Frau Professor Weisel. Die Studie wurde aber meines Wissens nicht nur in Deutschland durchgeführt. Die Frage ist schon, inwieweit die autologe Stammzelltransplantation in allen Zentren als Alternative zur Verfügung stand.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Wenn ich ganz kurz direkt antworten darf: In Europa ist der Konsens sehr groß; da wurde ein ganz erheblicher Anteil der Patienten rekrutiert. Der asiatische Anteil ist sicherlich immer schwieriger zu beurteilen. Aber ich denke, dass die überwiegende Mehrzahl der rekrutierenden Zentren hier im europäischen Bereich im Konsens gehandelt hat.

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

Herr Dr. Eisele (Janssen): Wir haben im Dossier ja sehr detaillierte Subgruppenanalysen dargestellt und sehen da keine endpunktübergreifenden Muster, die eine unterschiedliche Wirksamkeit, abhängig vom Alter, nahelegen, sodass wir die Interaktion, die Herr Kuhn gerade genannt hat, eigentlich als einen falsch positiven Befund sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch eine Frage zur MRD-Negativität. Dazu hatten Sie im dritten Datenschnitt Daten vorgelegt und vor allen Dingen auch eine Zusatzanalyse zum Zusammenhang von MRD-Negativität und OS. Wenn Sie das vielleicht kurz erläutern könnten, weil die Kliniker Ihre Stellungnahme noch nicht gelesen haben. Dann interessiert mich als zweite Frage, wie vonseiten der Kliniker die MRD-Negativität hinsichtlich der Patientenrelevanz eingeschätzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Potthoff, bitte.

Herr Dr. Potthoff (Janssen): Wir haben die Daten zur MRD-Negativität vom dritten Datenschnitt in der Stellungnahme nachgereicht, weil sie uns zur Erstellung des Dossiers noch nicht vorlagen. Was wir dargestellt haben, sind die Raten der MRD-Negativität und nur die Verläufe der MRD-negativen und der nicht MRD-negativen. Das ist alles. Wir wollen da nichts hineininterpretieren, sondern einfach nur die MRD-Negativität, die Raten, zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beantworte dies zunächst für die DGHO. Wir haben ja zwei höchst aktive Studiengruppen, die hoch MRD-affin sind. Zum jetzigen Zeitpunkt ist bei den älteren Patienten MRD ein Parameter, um Ansprechen anzuzeigen. Aber es ist bisher kein prädiktiver Marker für die darauf folgende Behandlung. Das heißt, wir richten uns zurzeit nicht nach der MRD. Das ist anders als bei der akuten lymphatischen Leukämie, wo wir das im Zusammenhang mit den CAR-T-Zellen diskutiert haben, wenn ein Kind oder ein junger Erwachsener wieder MRD hat, dann bekommt es bzw. er obligat ein Rezidiv. Dann kann man diskutieren, frühzeitig zu behandeln. Diese prädiktive Kraft hat MRD bei multiplem Myelom bei älteren Patienten nicht. Deswegen ist es zum jetzigen Zeitpunkt ein besserer Parameter als VGPR; zeigt, wie toll das Regime ist, wie effektiv es ist. Aber wir haben es bisher nicht als Standard für uns eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Darf ich noch ganz kurz ergänzen? – MRD-Negativität wurde sehr gut korreliert, insbesondere in einer Metaanalyse, die Herr Munshi verantwortlich publiziert hat, mit progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben. Das ist der einzige Parameter, der im Moment sehr gut mit beiden Endpunkten korreliert, und das gilt insbesondere für Hochrisikopatienten, bei denen sich bislang die erreichte Remission überhaupt nicht in progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben umsetzte. Es wird für uns ein ganz wesentlicher Messparameter, der in der klinischen Routine noch keinen Einzug gehalten hat, der uns aber in Studien sehr früh und sehr valide anzeigen kann, was sich umsetzt. Wir müssen beim Überleben oft sehr lange warten. Auf der anderen Seite – das hat Herr Wörmann schon gesagt – ist auch ein MRD-negativer Patient nicht geheilt und erleidet auch zumindest nach dem, was wir heute wissen, einen Rückfall. Deswegen müssen wir diese Analyse in den Gesamtkontext setzen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Zum Komplex MRD-Negativität. Müsste man das eigentlich nicht auch durch PET kontrollieren, weil es ja die Möglichkeit gibt, dass sie negativ sind und trotzdem PET-positiv. Das wäre die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Es gibt eine Publikation von der FDA zur Einschätzung der MRD-Analyse als Endpunkt. Da wird auch auf die Korrelation mit der Bildgebung hingewiesen. Das ist auch in die IMWG-Kriterien, die neuen Ansprechkriterien, eingeflossen. In Deutschland ist das PET nicht Standard und wird auch nicht vergütet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir sind hier auch nicht in der Methodenbewertung. Die Frage ist doch eine rein hypothetische.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Ja. – Ich denke, Bildgebung muss einfließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nächster Antrag, Frau Holtkamp, ja?

Frau Dr. Holtkamp: Wir arbeiten daran.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nächste Frage.

Frau Dr. Holtkamp: Es ist ja so, dass im Daratumumab-Arm noch relativ lange eine Erhaltungstherapie gemacht worden ist, im Vergleichsarm nicht. Da stellt sich die Frage, ob der Vergleich nicht hinkt. Da interessiert mich die Einschätzung der Kliniker. Ist das so Standard?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe bewusst mehrfach hervorgehoben, dass die Ansprechrate unter Daratumumab viel besser ist. Deswegen glaube ich nicht, dass das ein künstlicher Effekt durch die Erhaltungstherapie ist. Mit dem Plus von Daratumumab sehen wir deutlich bessere Remissionsraten, deutlich besseres progressionsfreies Überleben. Ich tue mich ein bisschen schwer, den Gewinn von Daratumumab nur auf die Überlebenszeit zurückzuführen. Ich sehe, dass das jetzt ein überzeugendes Argument ist, und ich war erfreut und überrascht über diese Verbesserung in der Mortalität. Ich gebe zu, dass ich zu dem Zeitpunkt das nicht unbedingt erwartet habe. Deswegen finde ich die Frage zwar relevant, die Sie stellen. Aber ich sehe nicht, dass das einen großen Bezug zu dem hat, was wir zurzeit im Zusammenhang mit Daratumumab beurteilen wollen. Grundsätzlich ist es denkbar. Wenn man die Frage beantworten wollte, müsste man eine zweite randomisierte Studie anschließen, um die Erhaltungstherapiefrage zu klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Noch eine letzte Frage, weil Herr Professor Hecken das Overall Survival angesprochen hatte. Ich glaube, das ist so noch nicht beantwortet worden, oder ich habe das überhört. Die Frage lautet: Von der Zahl her sind es relativ wenige Ereignisse. Ich darf zwar nicht sagen: unreif. Denn das wäre eine Wertung. Aber inwiefern erachten Sie die Ereigniszahl für ausreichend, um in diesem Indikationsgebiet ein Urteil über das Overall Survival zu fällen, gerade vor dem Hintergrund dessen, was wir mit Olaratumab beim Weichteilsarkom erlebt haben?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist offensichtlich so. Ganz überraschend ist es nicht, dass es zu einem PFS von 0,4 kommt; das sind dramatische Ergebnisse. Dass dann irgendwann dieses Overall Survival dabei herauskommt, ist bemerkenswert und gut; wir haben ja auch in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen. Diese Patienten haben inzwischen fünf weitere neu zugelassene Therapieoptionen nach dieser Therapie, die alle an sich einen Überlebensvorteil bewirken können. Das reicht von Pomalidomid bis hin zu neuen Antikörpern. Insofern sind auch ganz viele Variablen drin, die bei längerer Beobachtungszeit vielleicht erst herauskommen. Ich glaube auch, dass die Daten eine gewisse Unreife haben, weil die Anzahl der Ereignisse gering ist. Zudem handelt es um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt. Es ist sicher spannend, in zwei Jahren zu schauen, wie die Daten dann sind. Das setzt aber voraus, dass man sehr sorgfältig die Postprogressionstherapie in beiden Armen monitort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar und wichtig. – Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DGHO/GMMG): Es gab auf dem zwei Monate zurückliegenden amerikanischen Hämatologenkongress für diese Studie eine aktualisierte Analyse, wo die

PFS-II-Daten, also quasi der Zeitpunkt von der Randomisierung in die ALCYONE bis zum Ende der Zweitlinientherapie, der ersten Rezidivtherapie, gezeigt wurden. Auch da hatte man den Eindruck, dass der Arm tatsächlich besser läuft. Das heißt, man züchtet sozusagen keine refraktären Rezidive, sondern kann die auch noch günstig beeinflussen. Das spricht schon ein bisschen dafür: Es gibt mehrere Indikatoren, die in Linie liegen und für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens verantwortlich sein könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Weitere Fragen? – Keine. – Wer fasst zusammen? – Sie sind doch kampferprobt, Herr Sindern. Bitteschön.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Ja, ich bin kampferprobt. – Es waren sehr viele Fragen; alle kann ich jetzt gar nicht zusammenfassend beantworten. Am Anfang ging es vor allen Dingen um die Verträglichkeit; das war ein wichtiges Thema. Es wurde gesagt, dass wir die Vierfachkombination mit einer Dreifachkombination vergleichen. Da ergeben sich unterschiedliche Spektren. Aber insgesamt kann man sagen, dass die Kombination mit Daratumumab sehr gut verträglich ist. Die Infusionsreaktionen wurden als wichtigste Nebenwirkung genannt. Aber man kann sagen: Die Nebenwirkungen sind im klinischen Alltag zu handhaben. Die Dosierungsfrage war auch wichtig. Hier geht es ja darum, ob letztlich die Studie zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Ich glaube, im Mittelpunkt stand dann die Diskussion über die kumulative Dosis. Die Daten zeigen, dass hier auch mit dem modifizierten VMP-Regime die kumulative Dosis erreicht werden kann. – Vielen Dank. Damit schließe ich meine Worte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank dafür, dass Sie hier waren und unsere Fragen beantwortet haben. Es war eine ganz spannende Diskussion. Wir werden das jetzt zu wägen und zu bewerten haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 13.10 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-243-z Daratumumab

Stand: November 2018

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

Daratumumab

[in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab L01XC24 Darzalex®	<p><u>Zu bewertendes Anwendungsgebiet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. <p><u>Weitere zugelassene Anwendungsgebiete:</u></p> DARZALEX ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. • in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.
Chemotherapien	
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)
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom (Plasmozytom)
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

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Carmustin L01AD01 Carmubris®	CARMUBRIS ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: [...] Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison.
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
Bendamustin L01AA09 Bendamustin Kabi	Primärtherapie bei multiplem Myelom (Durie-Salmon-Stadium II mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten im Alter über 65 Jahren, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt und die zum Zeitpunkt der Diagnose eine klinische Neuropathie aufweisen, die die Anwendung von Thalidomid oder Bortezomib-haltigen Regimen ausschließt.
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Thalidomid L04AX02 Thalidomide Celgene	Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.
Lenalidomid L04AX04 Revlimid®	<u>Multiples Myelom</u> Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation. Revlimid als Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind. [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Bortezomib L01XX32 Velcade®	VELCADE ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. 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. [...]
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	<u>Onkologie</u> Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von Zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	<u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin®	<u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA®	<u>Multiplles Myelom</u> 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. [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-243-z (Daratumumab)

Auftrag von: Abt. AM
bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24.08.2018

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation für die Synopse:	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews	8
Systematische Reviews.....	8
Leitlinien	20
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	26
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	44
Literatur	46

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiples Myelom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.03.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 575 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation für die Synopse:

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

Abkürzungen:

AE	Adverse events
ASCT	autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CI	Confidence Interval
CON	Consolidation
CR	Complete Response
Cy-Dex	cyclophosphamide plus dexamethasone
DAHTA	DAHTA-Datenbank
EFS	Event free survival
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GvHD	graft-versus-host disease
HDT	High dose therapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LEN	Lenalidomide
MM	Multiples Myelom
MRD	Minimal Residual Disease
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
nCR	Near Complete Response
NDMM	Newly diagnosed multiple myeloma
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Overall response rate
OS	Overall Survival
PAD	bortezomib, adriamycin and dexamethasone
PFS	Progression Free Survival
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative Risk
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPM	secondary primary malignancy
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to progression
VBMCP-VBAD-B	doxorubicin, dexamethasone/bortezomib
VCD	Bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone
VDCR	bortezomib, dexamethasone and lenalidomide
VGPR	very good partial response
VTD	bortezomib/thalidomide/dexamethasone
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2017 [6].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom.</p> <p>Vom 19. Januar 2017</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 beschlossen:</p> <p>I. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz.2006 S. 4466), zuletzt geändert am 15. September 2016 (BAnz AT 22.12.2016 B2), wird wie folgt geändert:</p> <p style="padding-left: 20px;">In der Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind) werden</p> <p style="padding-left: 40px;">1. im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) nach der Nummer 11.1 folgende Nummern 11.2 und 11.3 angefügt:</p> <p style="padding-left: 60px;">„11.2 Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom Beschluss gültig bis 30. Juni 2022</p> <p style="padding-left: 60px;">11.3 Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie Beschluss gültig bis 30. Juni 2022 (verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 SGB V)“</p> <p>(...)</p>
<p>IQWiG, 2015 [7].</p> <p>Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom – Update (Rapid Report)</p> <p><u>Siehe auch:</u> IQWiG, 2011 [8]</p>	<p>Fragestellung: Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Beantwortung der Frage, ob und gegebenenfalls welche Änderungen des Fazits des Abschlussberichts N05-03C und des Arbeitspapiers GA11-01 sich aus zwischenzeitlich publizierter Literatur zum Thema des Auftrags N05-03C ergeben.</p> <p>Methoden: Für den vorliegenden Rapid Report fand im Grundsatz die gleiche Methodik Anwendung wie im Auftrag N05-03C.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>In den Bericht konnten für 9 mögliche verschiedene Vergleiche randomisierte kontrollierte Studien (RCT), kontrollierte klinische Studien (CCT) oder vergleichende Studien unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT (sogenannte non-CCT) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen. Dabei wurden Studien mit niedrigerem Evidenzgrad ausschließlich in die Bewertung einbezogen, wenn Studien mit höherem Evidenzgrad nicht in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich vorlagen.</p> <p>Zu 3 von 9 Fragestellungen lagen weder zum Zeitpunkt des Abschlussberichts N05-03C noch bei Erstellung des Arbeitspapiers GA11-01 oder dieses Rapid Reports Daten vor. Dies betraf die folgenden Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie, • myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation und • allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie. <p>Zu 3 weiteren Fragestellungen konnten im Abschlussbericht N05-03C Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung verwendet werden. Weitere Studien wurden hierzu im Rahmen der Update-Recherche nicht gefunden. Die Gesamtaussagen des Abschlussberichts N05-03C änderten sich daher nicht.</p> <p>→ Ergebnisse aus dem Abschlussbericht: Alle Aussagen beziehen sich in erster Linie auf eine Stammzelltransplantation bei nicht vorbehandelten Patienten (bei 2 Vergleichen auch auf Mischpopulationen aus vor- und nicht vorbehandelten Patienten, in keinem Fall jedoch auf therapierefraktäre Patienten) mit Hinblick auf patientenrelevante Zielgrößen (Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben oder eine vergleichbare Zielgröße, unerwünschte Ereignisse sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität). Für keinen Vergleich</p>

fanden sich Studien, die eine Aussage über die Lebensqualität der Betroffenen erlaubt hätten. Eine Bewertung des Stellenwerts der gemäß Leitlinien als Erstlinientherapie empfohlenen autologen Stammzelltransplantation (im Vergleich zu Nicht-Transplantationsstrategien) war nicht Gegenstand des Berichts. Folglich wurde die Bedeutung, die die autologe Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie in Kombination mit und im Vergleich zu den *neueren* Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib u. a.) haben könnte, nicht untersucht.

Zum Vergleich der zweifachen versus einfachen autologen Stammzelltransplantation wurden neben 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 3 weitere, zwar seit Jahren abgeschlossene, aber bisher nicht im Volltext publizierte Studien identifiziert, die zusätzlich ca. dieselbe Anzahl von Patienten einschlossen. Trotz Autorenanfrage wurden keine Studienberichte oder bisher nicht öffentlich zugänglichen Manuskripte zur Verfügung gestellt. Da zudem die verfügbaren Informationen andeuten, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht positiv sind, kann ein relevanter Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Auch für die Kombination bestehend aus autologer und allogener Stammzelltransplantation mit *dosisreduzierter Konditionierung* wurden zusätzlich zu 4 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 3 weitere Studien identifiziert, die in etwa dieselbe Anzahl von Patienten einschlossen, aber noch nicht im Volltext publiziert wurden. Von 2 dieser Studien wurde kürzlich eine finale Analyse vorgestellt, von der dritten Studie steht bisher nur eine Interimsanalyse zur Verfügung. Da damit für beide Fragestellungen die Bewertung nur auf Basis eines relevant unvollständigen Studienpools erfolgen konnte, kann in beiden Fällen kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen festgestellt werden.

Für die allogene Stammzelltransplantation ließen sich mangels Studien keine Aussagen zur Verwendung *nicht verwandter* Spenderquellen treffen.

Sofern *verwandte* Spender als Stammzellquelle eingesetzt wurden, ergaben sich für die allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung Anhaltspunkte für eine relevante Unterlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens und unerwünschter Ereignisse. Diese Unterlegenheit fand sich sowohl im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation als auch im Vergleich zur nicht myeloablativen Chemotherapie. Für die ausschließlich bei der allogenen Stammzelltransplantation auftretende GVHD (Grad III–IV) wurde ein Schaden als belegt angesehen. Dies muss vor dem Hintergrund einer fehlenden Überlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation bei den anderen betrachteten Zielgrößen gesehen werden.

Ein Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation ist beim derzeitigen Kenntnisstand für die Indikation Multiples Myelom nur im Rahmen von klinischen Studien zu vertreten. Eine wesentliche Anforderung an künftige Studien sind die Erhebung von Lebensqualitätsdaten und die Verwendung randomisierter Studienkonzepte. Dies gilt umso mehr, als die Erkrankung auch heute noch für die meisten Patienten als unheilbar angesehen wird.

Ergebnisse aus dem Rapid Report → Zu den drei übrigen Fragestellungen konnten durch die Update-Recherche weitere Studien identifiziert werden:

Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender: Es konnte in der Update-Recherche eine kleine retrospektive Studie (non-CCT) identifiziert werden (El-Cheikh 2012). In der Studie fand sich für keinen der berichteten Endpunkte wie Gesamtüberleben, therapie- beziehungsweise

transplantationsbezogene Mortalität oder Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) ein statistisch signifikanter Unterschied. Es konnte für keinen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ermittelt werden.

Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung: Es konnte zusätzlich zu den 3 bereits im Abschlussbericht N05-03C eingeschlossenen Studien (Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003) eine weitere Publikation identifiziert werden (Bensinger 2012). Bei der Studie handelte es sich ebenso wie bei den 3 anderen um einen non-CCT. Bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben, therapiebezogene Mortalität und GvHD wies sie in dieselbe Richtung wie die 3 zuvor eingeschlossenen Studien. Zudem berichtete die neu eingeschlossene Bensinger-2012-Studie als einzige Studie innerhalb dieser Fragestellung Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wie tödlich verlaufende Infektionen (26 % vs. 4 %), multiples Organversagen (11 % vs. 0 %), idiopathisches Pneumoniesyndrom (6 % vs. 0 %) und tödlich verlaufende akute GvHD (13 % vs. 0 %) traten in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und myeloablativer Konditionierung statistisch signifikant häufiger auf als in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung. Einzig die tödlich verlaufende chronische GvHD (1 % vs. 9 %) kam in letztgenannter Gruppe statistisch signifikant häufiger vor als in der Gruppe mit allogener Stammzelltransplantation und myeloablativer Konditionierung. Aufgrund der insgesamt geringen qualitativen Ergebnissicherheit hat sich die Gesamtbewertung des Abschlussberichts N05-03C nicht geändert: Es konnte bei dieser Fragestellung zu keinem der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden abgeleitet werden. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben

Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation: In insgesamt 6 Studien wurde die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung mit einer autologen Stammzelltransplantation verglichen. 4 dieser Studien waren bereits Bestandteil des Abschlussberichts N05-03C (Björkstrand 2011, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008). Eine weitere wurde im Arbeitspapier GA11-01 evaluiert (BMT CTN 0102). In der Update-Recherche zu diesem Rapid Report wurde neben einem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie eine sechste Studie identifiziert (HOVON 50/54). Bei allen Studien handelte es sich um kontrollierte klinische Studien, wobei 2 die Kriterien einer sogenannten genetischen randomisierten Studie erfüllten. Bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich insgesamt ein uneinheitliches Bild mit einem statistisch signifikanten Ergebnis (Bruno 2007: Hazard Ratio = 0,5, 95 %-Konfidenzintervall [0,3; 0,8], p-Wert < 0,001) zugunsten einer Behandlungsstrategie mit Hybridtransplantation (auto-allo-RIC) im Vergleich zu einer zweifachen autologen Stammzelltransplantation (auto-auto). In der Studie Björkstrand 2011, in der die Patienten im Kontrollarm fakultativ eine einfache oder zweifache autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten, war bis zu einer Nachbeobachtungszeit von ca. 33 Monaten ein numerischer Vorteil der (auto-)auto-Gruppe zu beobachten (vgl. Abschlussbericht N05-03C). Nach diesem Zeitpunkt zeichnete sich ein numerischer Vorteil der auto-allo-RIC-Gruppe ab, der zum Zeitpunkt von 8 Jahren nach der ersten Transplantation statistisch signifikant war (p-Wert = 0,03). In den 4 anderen Studien (BMT CTN 0102, Garban 2006, HOVON 50/54, Rosinol 2008) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten gegenüber dem Arbeitspapier GA11-01 die Ableitung der Beleglage nicht: Die Studien ergaben einen Hinweis darauf, dass die Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation im

Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation einen Zusatznutzen im Gesamtüberleben bietet. Der Anteil aller therapiebezogenen Todesfälle war in allen Studien, die die Ergebnisse zu diesem patientenrelevanten Endpunkt berichteten, in der auto-allo-RIC-Gruppe tendenziell höher als in der (auto-)auto-Gruppe. In 3 Studien (BMT CTN 0102, Björkstrand 2011, HOVON 50/54) wurden statistisch signifikante Nachteile für die auto-allo-RIC-Gruppe berichtet ($p < 0,001$), wobei sich dieser Nachteil in der BMT-CTN-0102-Studie nur auf einen Teil der Patienten bezog. Bei Björkstrand 2011 wurden statistische Analysen nur für die 2-, 3- und 5-Jahres-Raten, aber nicht für die 8-Jahres-Raten berichtet. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht: Unverändert lässt die vorhandene Evidenz den Hinweis darauf zu, dass die allogene Stammzelltransplantation und dosisreduzierte Konditionierung (nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation) im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stammzelltransplantation eine erhöhte therapiebezogene Mortalität und damit einen Schaden nach sich zieht. Sekundäre Neoplasien wurden in keiner Studie berichtet. Zu schwerwiegenden Infektionen und weiteren Grad-3- bis Grad-5-Toxizitäten kamen in diesem Rapid Report keine neuen Informationen hinzu, weshalb die Bewertung des Arbeitspapiers GA11-01 bestehen blieb: Die Datenlage war unzureichend und es fand sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. Der Anteil der akuten GvHD (Grad II–IV) und der chronischen GvHD (extensiv) in der auto-allo-RIC-Gruppe hatte eine Spannbreite von 11 bis 48 % und 23 bis 66 %. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht: Dieser für die allogene Stammzelltransplantation spezifische Nebenwirkungsaspekt tritt unter der Vergleichsbehandlung nicht auf und wurde somit als Beleg für einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation und dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation gewertet. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben.

Gesamtfazit: Unter Berücksichtigung der zwischenzeitlich publizierten und in diesem Rapid Report neu eingeschlossenen Studien änderte sich gegenüber den früheren Berichten für keine der 9 Fragestellungen die Ableitung der Beleglage oder das Fazit.

Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

Systematische Reviews

<p>Al-Ani et al., 2017 [1].</p> <p>Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to compare the efficacy of post-ASCT consolidation plus lenalidomide maintenance (CON+LEN) vs lenalidomide maintenance alone (LEN alone) in NDMM.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients with NDMM treated with ASCT</p> <p>Intervention / Komparator: LEN maintenance following transplant with or without post-transplant consolidation or LEN maintenance alone</p> <p>Endpunkte: PFS, OS, CR, MRD, adverse events</p> <p>Recherche: a systematic literature search to identify potential studies in MEDLINE (1946 to 2015), EMBASE (1946 to 2015), CENTRAL (1946 to 2015) using an OVID interface (1946 to 2015). → The search was conducted in April 2016 and updated in May 2017.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Fourteen studies were included with 2275 participants with NDMM treated with ASCT and lenalidomide maintenance</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The methodological quality of the selected single arm phase II studies was assessed according to Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> Overall, the risk of bias for the included RCT was low. However, it is noteworthy to state that the adequate sequence generation, allocation concealment and blinding of participants were unclear in most RCTs. The methodological quality of single arm phase II studies was good in regards to representativeness of exposed cohort and adequacy of follow-up. Nevertheless, overall, the missing information in the 7 included abstracts hampers proper assessment of studies' quality.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Two groups were identified: CON+LEN group (n = 1102) and LEN alone group (n = 1173). • No statistically significant difference in the complete response rate between the two groups. • Interestingly, we found that very good partial response or better rate is around 1.5-fold significantly higher in the CON+LEN group compared to

	<p>LEN alone group [RR: 1.46; 95% CI: 1.25-1.70; P < .0001].</p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference between the two groups regarding PFS and OS at 3-4 years follow-up. • The risk of secondary primary malignancy (SPM) was also similar between the two groups. Data on adverse events were limited. <p>4. Fazit der Autoren: We acknowledge that the data we are presenting in this systematic review are still immature, as the included studies report on 3 to 4 years of follow-up only. It is still too soon for anyone to draw any firm conclusion about the usefulness of consolidation therapy post-transplant. Overall, our analysis demonstrated deepening of the responses with consolidation, but this did not translate into improved PFS and OS; however, the benefit of depth of response was not confirmed by MRD negativity due insufficient data. The risk of toxicities associated with additional consolidation therapy should also be considered. Future studies on post-transplant consolidation should highlight the MRD and survival endpoints, as well as the risk stratification for potential individualized decisions on consolidation treatment.</p>
<p>Zeng et al., 2017 [17]. Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a <u>network meta-analysis</u> of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung to compare the early efficacy and survivals of induction regimens for transplant-eligible patients with untreated multiple myeloma</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: the participants were transplant-eligible patients with newly diagnosed MM</p> <p>Intervention/ Komparator: different pre-ASCT induction therapies</p> <p>Endpunkte: ORR, PFS, OS</p> <p>Recherche: PubMed, Embase, and Cochrane Library until 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 RCTs that included 4,763 patients were analyzed</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias was used to evaluate the quality of the included trials</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien</u>: The included RCTs had low risks of selection bias about random sequence generation, attrition bias, reporting bias, and other biases, in which the rates of low risk were 100%, 92.3%, 92.3%, and 76.9%, respectively. Studies without clear information on allocation concealment, performance bias and detection bias accounted for 53.8%, 92.3%, and 92.3%, respectively.</p> <p><u>Netzwerkmetaanalyse</u>:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>13 included trials were able to be used to evaluate ORR:</i> For the pairwise comparison of regimens, VTD had significantly higher ORR than other regimens, except for VDCR and VDR to which the superiority was non-significant. VDR, VDCR, VDC, VD, VBMCP-VBAD-B, TD, RD, and PAD had significantly higher ORR than VAD, Dex, and Cy-Dex. TAD showed significantly higher ORR than Cy-Dex and VAD, but had significantly poorer ORR than PAD, VBMCP-VBAD-B, VDC, VDCR, VDR, and VTD. Meanwhile, VDCR had significantly higher ORR than VDR. VBMCP-VBAD-B resulted in significantly better ORR than VD and TD. No statistically significant difference was found for other comparisons. VTD was ranked the best regimen in terms of ORR. • <i>Eight studies involving 10 regimens were included in NMA for OS:</i> Results showed that VTD was significantly better than TAD and VAD, and PAD was also significantly superior to VAD. Meanwhile, Cy-Dex had a shorter OS than the other nine regimens. On the other hand, there was no statistically significant difference among VTDC, Cy-Dex, Dex, VD, VBMCP-VBAD-B, PAD, VTD, and TD. VTDC was ranked the best regimen for OS with relatively higher probability. • <i>Eight out of 14 trials reported data on PFS:</i> PAD, VD, VTD, VBMCP-VBAD-B, TAD, and VTDC had significant superiority when compared with TD (Table S3). PAD, VD, VTD, VBMCP-VBAD-B, TAD, and VTDC had significantly better PFS than TD. Furthermore, TAD and PAD resulted in significantly better PFS than VAD. VBMCP-VBAD-B had significantly better PFS than VTD. No statistically significant difference was found for other comparisons. TAD was ranked the best regimen for PFS with relatively higher probability.
	<p>4. Fazit der Autoren: The NMA demonstrated that the VTD, VTDC, and TAD regimens are most beneficial in terms of ORR, OS, and PFS for transplant-eligible patients with NDMM, respectively.</p> <p>5. Kommentare zum Review</p> <ul style="list-style-type: none"> • Many comparisons in the NMA were based on single study • the survival of NDMM could be influenced by transplantation schemes, consolidation therapy, and maintenance therapy
<p>Liu et al., 2017 [11]. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a <u>network meta-analysis</u> of</p>	<p>1. Fragestellung to evaluate the efficacy and clinical outcome of initial therapies for elderly patients with multiple myeloma (MM)</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: elderly patients with newly diagnosed MM who were unsuitable for HDT Intervention/Komparator: initial therapy for MM patients</p> <p>Endpunkte: CR/nCR, ORR, PFS and OS</p> <p>Recherche: PubMed, Embase, and the Cochrane Library and the Science</p>

<p>randomized controlled trials.</p>	<p>Citation Index as well as relevant websites until 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs containing 7,235 participants and 17 treatments</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> Jadad Scale: maximal score for an included study was 5 and studies were classified on the basis of quality as high (score: 3–5) versus low (score: 0–2).</p> <p>As compared to the classic melphalan plus prednisone (MP) regimen, the majority of other initial regimens showed higher rates of complete response/near complete response, overall response rate (ORR) and better PFS as well as OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • These four outcomes favored the two lenalidomide plus dexamethasone regimens (continuous lenalidomide and 18 cycles of lenalidomide plus dexamethasone), especially continuous lenalidomide plus dexamethasone regimen, over the majority of other regimens including the two established standard treatments (MP plus thalidomide or bortezomib) for elderly patients with newly diagnosed MM. <hr/> <p>4. Fazit der Autoren: Our NMA demonstrated that the two lenalidomide plus dexamethasone initial treatments (18 cycles of lenalidomide plus dexamethasone and continuous lenalidomide plus dexamethasone), especially the continuous lenalidomide plus dexamethasone, resulted in better efficacy and prognosis for the elderly patients with MM.</p>
<p>Liu et al., 2015 [12].</p> <p>Bortezomib-based vs non-bortezomib-based post-transplantation treatment in multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis of Phase III randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to evaluate the efficacy and safety of bortezomib-based vs non-bortezomib-based post-transplantation therapy in patients with multiple myeloma.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: the participants were patients with newly diagnosed MM of any stage and who had been treated with induction chemotherapies followed by ASCT</p> <p>Intervention: bortezomib-containing regimens</p> <p>Komparator: placebo or other non-bortezomib-containing regimens</p> <p>Endpunkte: PFS/EFS (event-free survival), OS as well as response rate of CR/nCR, VGPR (very good partial response), and PR (partial response), adverse events</p> <p>Recherche: PubMed, Embase, the Cochrane Library and the Science Citation Index, and other relevant websites until 2014</p>

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Three randomized controlled trials comprising 1,518 participants</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> Jadad scale: the maximal score for an included study was 5 and studies were classified on the basis of quality as high (score: 3–5) vs low (score: 0–2).</p> <p><u>ORR:</u></p> <p>The adjusted pooled OR for overall response rate (CR/nCR+VGPR+PR) was 1.85 (95% CI: 1.29–2.64), and the pooled ORs for consolidation and maintenance therapy studies were 1.63 (95% CI: 0.81–3.82) and 1.93 (95% CI: 1.28–2.92), respectively.</p> <p>Moreover, from the cumulative forest plot, OR has an increasing trend as consolidation studies are added. Pooled OR from cumulative analysis of consolidation therapy was 1.63 (95% CI: 0.81–3.82), and no significant difference was found. After adding the maintenance treatment study conducted by Pieter Sonneveld, the OR was larger than 1 (OR =1.85, 95% CI: 1.29–2.64).</p> <p>On the other hand, our integrate analysis demonstrated that the rate of CR/nCR in bortezomib-based groups was significantly higher than that in non-bortezomib-based groups (53.0% vs 39.8%, <i>P</i>,0.001), and the pooled OR for the rates of CR/nCR was 1.75 (95% CI: 1.42–2.15), and the pooled ORs for consolidation and maintenance therapy studies were 1.62 (95% CI: 1.18–2.22) and 1.86 (95% CI: 1.40–2.46), respectively. Meanwhile, the cumulative meta-analysis indicated that the beneficial effect of bortezomib-based post-transplantation treatment was more obvious when it was administrated as maintenance treatment with more narrow confidence interval (OR =1.75, 95% CI: 1.42–2.15 vs OR =1.62, 95% CI: 1.18–2.22).</p> <p><u>PFS:</u></p> <p>All the included three trials reported PFS, and the pooled HR for PFS shown in Figure 3A was 0.73 (95% CI: 0.67–0.81), indicating that there was a 27% reduction in the risk of disease progression or death with bortezomib-based therapy after ASCT.</p> <p>Moreover, the pooled ORs for consolidation and maintenance therapy studies were 0.73 (95% CI: 0.65–0.81) and 0.75 (95% CI: 0.63–0.90), respectively. Meanwhile, pooled HR from the cumulative meta-analysis for PFS confirmed the beneficial effect of bortezomib-based over non-bortezomib-based post-transplantation therapy.</p> <p><u>OS:</u></p> <p>All the three trials reported 3-year OS, and all the trials claimed that there was no statistical difference between experimental and control groups, which is consistent with our traditional and cumulative meta-analysis (HR for 3-year OS</p>

	<p>was 0.78, 95% CI: 0.57–1.06, $P=0.90$)</p> <p>The pooled HRs for consolidation and maintenance therapy studies were 0.81 (95% CI: 0.53–1.25) and 0.75 (95% CI: 0.48–1.16), respectively.</p> <p><u>Adverse events:</u></p> <p>Incidence rates of overall adverse events and grade 3 and 4 peripheral neuropathy were similar in the bortezomib-based groups and the non-bortezomib-based groups ($P=0.12$ and $P=0.41$, respectively).</p> <p>4. Fazit der Autoren: In conclusion, post-transplantation therapy (especially maintenance therapy) with bortezomib-based regimen contributes to improved response rate and PFS with a favorable safety profile. However, prolonged follow-up period is required to confirm the beneficial effect of bortezomib-based post-transplantation therapy conferred on OS.</p>
<p>Kouroukis et al., 2014 [9].</p> <p>Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to determine the appropriate use of bortezomib alone or in combination with other agents in patients with multiple myeloma (MM).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with MM</p> <p>Intervention: bortezomib as a single agent</p> <p>Komparator: bortezomib in combination with other regimens</p> <p>Endpunkte: survival, QoL, disease control (for example, TTP), response duration, response rate, and adverse effects</p> <p>Recherche: MEDLINE [Ovid (October 2004 through August 2012)], EMBASE [Ovid (2004 week 42 through August 27, 2012)], and Cochrane Library (August 2012) databases. In addition, conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology (2005–2012) and the American Society of Hematology (2005–2011) and reference lists from the selected sources were searched for relevant trials</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): The literature search identified twenty-six unique studies: three guidelines based on systematic reviews, six systematic reviews, seventeen RCTs and forty-seven related publications. Seven abstract publications of interim analyses of ongoing trials were also identified.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: For the evaluation of the quality of included RCTs, discrete parameters such as reporting of the sample-size calculation for the study, the randomization method, allocation concealment, blinding, intention-to-treat analysis, final analysis, early termination, losses to follow-up, and ethics approval were considered / AMSTAR Tool for systematic reviews</p>

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: Two trials reported in abstract form were randomized noncomparative phase II trials. Because the authors of those trials did not compare the treatment. Nine studies were available as fully published reports. Eight of the nine fully published RCTs reported the a priori sample size required to find a statistically significant difference in the primary endpoints: TTP, progression-free survival (PFS), complete response (CR), pharmacokinetics and pharmacodynamics, and response rate. Eight of the nine studies presented a final analysis, and seven of the eight conducted an intention-to-treat analysis. Three studies were terminated early because the intervention significantly improved TTP. One study conducted a blinded outcomes assessment¹⁶, and three studies reported concealment of allocation. None of the studies reported a loss to follow up exceeding 8%. The included studies were funded by pharmaceutical companies, government or philanthropic organizations, or by a foundation. Among the studies reported in abstract form, one study stated that the analysis was final. The other five were identified as interim.

Hinweis: *Ergebnisdarstellung fokussiert auf unbehandelte/de novo MM Patienten die für eine Transplantation geeignet sind.*

Previously Untreated MM:

Indirect Comparison: The network meta-analysis by Kumar et al. indirectly compared bortezomib and thalidomide (both in combination with melphalan and prednisone) in newly diagnosed mm patients. No differences were detected for most outcomes, but benefits in CR [relative risk (RR): 2.34; 95% confidence interval (CI): 1.12 to 4.90] and in grade 3 or 4 adverse events (RR: 0.53; 95% ci: 0.38 to 0.73) were observed in favour of the bortezomib combination.

Direct Comparison: Eleven RCTs—nine full-text publications and two abstracts examined the use of bortezomib in patients with de novo MM.

- (...)Transplantation Therapy: Six RCTs enrolled younger untreated mm patients who were candidates for ASCT

Studienergebnisse:

TTP: None of the studies involving patients who were candidates for ASCT reported on this endpoint.

Overall Survival: (...) In the studies of transplant patients, Sonneveld *et al.*³¹ demonstrated a statistically significant difference in OS (HR: 0.77; 95% ci: 0.60 to 1.00; $p = 0.049$); in the other studies, median OS was not significantly different for the control groups or was not estimable.

Quelle:

31. Sonneveld P, Schmidt–Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946–55

PFS: (...) Among the studies of patients who were candidates for ASCT, Sonneveld *et al.*³¹ found a significantly longer PFS in patients allocated to

bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone than in patients allocated to vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (HR: 0.74; 95% CI: 0.62 to 0.89; $p < 0.001$). Cavo *et al.*¹⁵ suggested a significantly better PFS, projected to be 36 months, for bortezomib, dexamethasone, and thalidomide compared with dexamethasone and thalidomide (HR: 0.63; 95% CI: 0.45 to 0.88; $p < 0.006$). Harousseau *et al.*¹⁶ compared a bortezomib–dexamethasone combination with a vincristine–doxorubicin–dexamethasone combination, but PFS did not reach statistical significance in favour of the bortezomib arm ($p = 0.057$). In an abstract publication, Rosinol *et al.*⁸⁴ found that PFS was statistically significantly longer in the bortezomib–thalidomide arm than in the thalidomide-alone or interferon arms (PFS at 2 years: 78% vs. 63% vs. 49%; $p = 0.01$).

Quellen:

15. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, *et al.* Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075–85.

16. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, *et al.* Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621–9.

31. Sonneveld P, Schmidt–Wolf IG, van der Holt B, *et al.* Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized

84. Rosinol L, Cibeira MT, Mateos MV, *et al.* A phase III PETH-EMA/GEM randomised trial of posttransplant maintenance in multiple myeloma: superiority of bortezomib. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:S2.

QOL: Health-related QOL was measured using various domains of the European Organisation for Research on Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core (QLQ-C30)⁸⁸ in two studies^{47,76}. In a sub-analysis of the vista trial²⁴, Dhawan *et al.*⁴⁷ showed that newly diagnosed mm patients treated with bortezomib, melphalan, and prednisone had a higher sustained rate of improvement in health-related QoL than did patients treated with melphalan and prednisone (14 of 15 domains). They also reported a statistically significant improvement in 3 domains: Nausea/Vomiting ($p = 0.0095$), Appetite Loss ($p = 0.0170$), and Diarrhea ($p = 0.0082$)⁴⁷. Niesvitsky *et al.*⁷⁶ found no statistically significant differences between arms.

Quellen:

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

47. Dhawan R, Robinson D Jr, Meunier J, *et al.* Sustained health-related quality of life (HRQoL) improvement in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with bortezomib/melphalan/prednisone versus melphalan/prednisone: results from the VISTA trial [abstract 1881]. *Blood* 2009;114:.

76. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, *et al.* Patient-reported quality of life (QOL) in elderly, newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients receiving bortezomib-based combinations: results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study [abstract 1864]. *Blood* 2011;118:.

	<p>88. Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2003;13:741–8</p> <p>Response Rate: (...) Among patients who were candidates for transplantation, Harousseau <i>et al.</i>¹⁶ found a statistically significant difference in CR in favour of a bortezomib–dexamethasone combination both after induction and after a first transplant (induction: 14.8% vs. 6.4%, $p = 0.004$; first transplant: 16.1% vs. 8.7%, $p = 0.016$). Sonneveld <i>et al.</i>³¹ found a statistically significant difference in CR in favour of bortezomib at induction and at maintenance (7% vs. 2% and 21% vs. 9% respectively, $p < 0.001$). For or after first transplant, no statistically significant difference was detected¹⁶. Cavo <i>et al.</i>¹⁵ reported a significant difference in CR in favour of bortezomib–dexamethasone–thalidomide compared with thalidomide–dexamethasone at induction, after first transplantation, at second transplantation after consolidation, and overall. Moreau <i>et al.</i>²⁸ found no statistically significant difference in CR and objective response rate between study arms.</p> <p><i>Quellen:</i></p> <p>15. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. <i>Lancet</i> 2010;376:2075–85.</p> <p>16. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28:4621–9.</p> <p>28. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. <i>Blood</i> 2011;118:5752–8,5982.</p> <p>31. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. <i>J Clin Oncol</i> 2012;30:2946–55.</p> <p>4. Fazit der Autoren: (...) In patients who are eligible for ASCT, bortezomib-based induction before transplantation is a recommended option.</p>
<p>Qiao et al., 2015 [15].</p> <p>Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta- analysis of Randomized</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to evaluate efficacy and safety of lenalidomide for MM using a meta- analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with newly diagnosed or previously treated MM</p> <p>Intervention/Komparator: Lenalidomide- containing regimens versus non-lenalidomide- containing regimens for newly diagnosed or relapsed/refractory MM treated with standard chemotherapy (other drugs of</p>

Controlled Trials

Siehe auch: Gao et al. 2014 [5] & Yang et al. 2013 [16]

these regimens must be the same), or lenalidomide maintenance therapy versus placebo for MM after ASCT

Endpunkte: overall response (OR), complete response (CR), PFS, OS, and Grade 3 or 4 toxicities

Recherche: PubMed, EMBASE and the Cochrane Center Register of Controlled Trials updated to May 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Seven randomized clinical trials were identified, which included a total of 2357 patients with MM who received lenalidomide- containing, noncontaining lenalidomide regimens or placebo as induction therapy or maintenance therapy.

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad quality scores

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien:

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

Study, year	Study design	Patient details	Intervention	Number of patients	Ages (years)	Outcomes	Jadad score
Dimopoulos <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed or refractory	Experiment: L-DEX	176	63 (33–84)	OS, PFS, AEs	5
			Control: P-DEX	175	64 (40–82)		
Weber <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed	Experiment: L-DEX	177	64 (36–86)	OS, PFS, AEs	6
			Control: P-DEX	176	62 (37–85)		
Zonder <i>et al.</i> 2010	RCT	Newly diagnosed	Experiment: R-DEX	97	48	OS, PFS, AEs	6
			Control: P-DEX	95	45		
Kumar <i>et al.</i> 2012	RCT	Previously untreated	Experiment: VDCR	48	61.5 (41–81)	OS, PFS, AEs	5
			Control: VDC	33	62 (40–75)		
Pahumbo <i>et al.</i> 2012	RCT	Newly diagnosed	Experiment: MPR + R	152	71 (65–87)	OS, PFS, AEs	6
			Control: MP + P	154	72 (65–91)		
Attal <i>et al.</i> 2012	RCT	ASCT	Experiment: L	307	55 (22–67)	OS, PFS, AEs	6
			Control: P	307	55 (32–66)		
McCarthy <i>et al.</i> 2012	RCT	ASCT	Experiment: L	231	59 (29–71)	OS, PFS, AEs	6
			Control: P	229	58 (40–71)		

RCT: Randomized clinical trial; ASCT: Autologous stem cell transplantation; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; AEs: Adverse events.

Previous untreated multiple myeloma

- Three RCTs, with a total of 544 patients, suggested that lenalidomide- containing regimens achieved a statistically significant higher OR rates (pooled RR: 1.49; 95% CI: 1.30–1.71; P < 0.00001, incidence, 75.5% vs. 50.6%) and CR rates (pooled RR: 4.08; 95% CI: 2.02–8.23; P < 0.0001, incidence, 13.4% vs. 3.4%) compared with the no lenalidomide- containing regimens. There was no significant heterogeneity among the reported OR and CR.
- Considering the differences in consolidation/maintenance therapy after initial induction therapy and follow- up time, we did not perform meta- analyses for PFS and OS for previous untreated MM.

Maintenance therapy for multiple myeloma post autologous stem cell transplantation

- Two RCTs reported the data of a total of 1074 patients with MM after ASCT, who received lenalidomide or placebo as maintenance therapy. We did not perform meta- analyses for OR and CR in MM patients post- ASCT because the relevant data could not be obtained from the study by

	<p>McCarthy et al.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide maintenance therapy significantly improved 3- year PFS (pooled RR: 1.43; 95% CI: 1.28–1.60; $P < 0.00001$; P heterogeneity = 0.43; $I^2 = 0\%$) among patients post- ASCT, but not significantly improved OS. There was a significant heterogeneity ($I^2 = 84\%$) with respect to the reported OS rate, so the random- effects model was used. <p>Toxizität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The data of major AEs were extracted from the seven RCTs and analyzed by a meta- analysis. • As for hematological AEs, patients treated with lenalidomide had a significantly higher rate of Grade 3–4 neutropenia, febrile neutropenia, anemia, and thrombocytopenia. Of those, neutropenia was the most common (48.9% vs. 14.7%; $P < 0.00001$), followed by thrombocytopenia (17.4% vs. 7.4%; $P < 0.00001$). • With regard to nonhematological AEs: lenalidomide treatment was associated with a significantly higher rate of grade 3/4 infection, DVT and diarrhea. Of those, infection is the most common (14.3% vs. 7.7%; $P < 0.0001$), followed by DVT (6.2% vs. 2.3%; $P = 0.0001$). • Non-hematological AEs: Also, three trials and a second analysis of two trials by Dimopoulos <i>et al.</i> reported data on SPMs. There were 75 and 25 SPMs, respectively, observed in a sample of 1042 patients with lenalidomide therapy and 1035 patients with placebo. Lenalidomide therapy had a significantly higher risk of SPMs (pooled RR: 2.92; 95% CI: 1.87–4.56; $P < 0.00001$; incidence, 7.2% vs. 2.4%). • Heterogeneity was found for some AEs, which was possibly because of the use of different agents at various dosages in these studies.
	<p>4. Fazit der Autoren: This meta- analysis demonstrates that lenalidomide- containing regimens were associated with better response rates and survival rates with acceptable toxicity rates for the induction treatment of MM. However, lenalidomide maintenance therapy does not improve OS at the price of the increased AEs. Continued studies are needed to ascertain whether lenalidomide maintenance therapy is beneficial to MM patients after ASCT.</p>
<p>Leiba et al., 2014 [10]. Bortezomib- Cyclophosphamide- Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib- Thalidomide- Dexamethasone (VTD) –based regimens as induction therapies</p>	<p>1. Fragestellung to undertake a meta-analysis of the currently available literature, in order to compare the response rates and toxicity profiles of both the VCD and VTD regimens as induction therapies in transplant-eligible, newly diagnosed MM patients.</p> <p>2. Methodik Population: patients with newly diagnosed transplant-eligible MM</p> <p>Intervention/Komparator: VTD vs. VCD</p> <p>Endpunkte: complete response (CR)/near complete response (nCR), very good partial response (VGPR), partial response (PR) and the overall response rate (ORR), overall grade 3–4</p>

<p>in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis</p>	<p>adverse events and grade 3–4 neuropathy</p> <p>Recherche: PubMed, Medline, EMBASE and the Cochrane central register of trials, and the American Society of Hematology, the American Society of Clinical Oncology and the European Haematology Association web sites. The last search was performed on January 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Eight clinical trials were eligible for analysis. Overall 672 patients were treated with either VCD (n = 157) or VTD (n = 515) as induction therapy.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The quality of the study methods was assessed based on the method of randomization, allocation concealment, blinding, number of dropouts, other risks of bias, and whether intention-to-treat analysis</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> k.A.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients treated with VTD presented with a significantly higher complete/near complete response (34% vs. 6%, P = 0,002) as well as a higher very good partial response rate or better, following induction therapy (62% vs. 27%, P < 0,0001). • Although grade 3–4 neurotoxicity was more frequent during VTD therapy (11% vs. 6%, P = 0,057), a higher incidence of overall grade 3–4 adverse events was found in the VCD-treated patients (74% vs. 51%, P < 0,001).
	<p>4. Fazit der Autoren: In summary, in this meta-analysis comparing VTD versus VCD induction therapy in newly diagnosed, transplant-eligible MM patients, VTD induction therapy showed higher CR/nCR and VGPR rates. Borderline significant differences in grade 3–4 neurotoxicity were found between the two regimens. Larger studies will be needed to re-examine this issue. Overall, the rates of severe adverse events were significantly higher in the VCD regimen compared to the VTD regimen. Our findings provide support for the superiority of VTD as an induction regimen in newly diagnosed MM patients without an extra burden of toxicity. In light of the limited number of trials and their heterogeneity, randomized controlled trials are needed to confirm these results.</p>

Leitlinien

<p>NICE, 2018 [14].</p> <p>Myeloma: diagnosis and management</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: This guideline covers the diagnosing and managing of myeloma (including smouldering myeloma and primary plasma cell leukaemia) in people aged 16 and over. It aims to improve care for people with myeloma by promoting the most effective tests and treatments for myeloma and its complications.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal) - eigene Checklisten</p> <p>Anwendung von GRADE</p> <p>GoR schlagen sich in den Formulierungen wider ""To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.""</p>
	<p>Managing newly diagnosed myeloma</p> <p>First-line treatment</p> <p>1.5.1 Bortezomib is recommended as an option within its marketing authorisation, that is, in combination with dexamethasone, or with dexamethasone and thalidomide, for the induction treatment of adults with previously untreated multiple myeloma, who are eligible for high-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation. [This recommendation is from Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (NICE technology appraisal guidance 311).]</p> <p>1.5.2 Thalidomide in combination with an alkylating agent and a corticosteroid is recommended as an option for the first-line treatment of multiple myeloma in people for whom high-dose chemotherapy with stem cell transplantation is considered inappropriate. [This recommendation is from Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma (NICE technology appraisal guidance 228).]</p> <p>1.5.3 Bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid is recommended as an option for the first-line treatment of multiple myeloma if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • high-dose chemotherapy with stem cell transplantation is considered inappropriate <p>and</p> <ul style="list-style-type: none"> • the person is unable to tolerate or has contraindications to thalidomide. [This recommendation is from Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma (NICE technology appraisal guidance 228).]

	<p>First autologous stem cell transplantation</p> <p>1.5.4 Consider using frailty and performance status measures that include comorbidities to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.</p> <p>1.5.5 Do not use age or the level of renal impairment alone to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.</p> <p>Allogeneic stem cell transplantation</p> <p>1.5.6 Take into account that only a small number of people with myeloma are suitable for allogeneic stem cell transplantation.</p> <p>1.5.7 When assessing whether people with myeloma are suitable for an allogeneic stem cell transplant, take into account:</p> <ul style="list-style-type: none"> • whether the person has chemosensitive disease • how many previous lines of treatment they have had • whether a fully human leukocyte antigen (HLA) matched donor is available • how graft-versus-host disease (GvHD) and other complications may get worse with age • the risk of higher transplant-related mortality and morbidity, versus the potential for long-term disease-free survival • improving outcomes with other newer treatments • the person's understanding of the procedure and its risks and benefits. <p>1.5.8 Consider allogeneic stem cell transplantation as part of a clinical trial if one is available.</p>
<p>NCCN, 2018 [13].</p> <p>Multiple Myeloma: NCCN Evidence Blocks</p> <p>Version 4.2018</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Treatment recommendations for MM patients.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - eigenes Graduierungssystem (siehe Tabellenblatt "NCCN Kategorien") - industriefinanziert - Angaben zu Col in zugehörigen Publikationen des JNCCN zu finden</p> <p>Systematische Literaturrecherche: between April 1, 2016 - May 3, 2017</p> <p>LoE/GoR: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</p>

CLINICAL PRESENTATION	PRIMARY TREATMENT	FOLLOW-UP/SURVEILLANCE
Active (symptomatic) ^c	Myeloma therapy, ^h bisphosphonates or denosumab ⁱ + supportive care treatment ^j as indicated	<ul style="list-style-type: none"> • CBC, differential, platelet count • Creatinine, corrected calcium • Serum quantitative immunoglobulins, SPEP, SIFE as clinically indicated • 24-h urine for total protein, UPEP, UIFE • Serum FLC assay if required to follow disease response • Skeletal survey or whole body low-dose CT scan as clinically indicated • Bone marrow aspirate and biopsy at relapse with FISH as clinically indicated • Whole body or skeletal MRI as clinically indicated • PET/CT scan as clinically indicated • Assess for stem cell transplant candidacy;^{j,k} • Refer for evaluation at a stem cell transplant center • Harvest stem cells (consider for 2 transplants) <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 0 10px;"> <p>Response^f → See Response After Primary Therapy (MYEL-5)</p> <p>No response^f → See Additional Treatment (MYEL-7)</p> </div> </div>
<p>^cSee Definition of Multiple Myeloma (Smoldering and Active) (MYEL-A). ^dSee Response Criteria for Multiple Myeloma (MYEL-C). ^eSee Myeloma Therapy (MYEL-D). ^fSee Supportive Care Treatment for MM (MYEL-E). ^gAutologous transplantation: Category 1 evidence supports proceeding directly after induction therapy to high-dose therapy and stem cell transplant versus saving the stem cell transplant for salvage therapy. Evidence suggests equivalent overall survival, although progression-free survival can be prolonged by an early transplant. (See Discussion section). ^hRenal dysfunction and advanced age are not contraindications to transplant. ⁱNote: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1. ^jAll recommendations are category 2A unless otherwise indicated. ^kClinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</p> <p style="text-align: right;">Version 4.2018, 02/20/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Evidence Blocks™, NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. MYEL-4</p>		
ACTIVE (SYMPTOMATIC) MYELOMA		FOLLOW-UP/SURVEILLANCE
Response after primary therapy ^f	<ul style="list-style-type: none"> Autologous^h stem cell transplant (category 1) OR Allogeneic^{l,m} stem cell transplant OR Continuous myeloma therapy or maintenance therapy^h 	<ul style="list-style-type: none"> • CBC, differential, platelet count • Serum quantitative immunoglobulins, SPEP, SIFE • 24-h urine for total protein, UPEP, UIFE • Creatinine, calcium • Serum FLC assay as clinically indicated • Skeletal survey or whole body low-dose CT scan as clinically indicated • Bone marrow aspirate and biopsy as clinically indicated • PET/CT scan as clinically indicated • Assess minimal residual disease (MRD) as indicated^f <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 0 10px;"> <p>→ See Additional Treatment (MYEL-6)</p> </div> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 0 10px;"> <p>→ See Additional Treatment (MYEL-7)</p> </div> </div>
<p>^fSee Response Criteria for Multiple Myeloma (MYEL-C). ^gSee Myeloma Therapy (MYEL-D). ^hAutologous transplantation: Category 1 evidence supports proceeding directly after induction therapy to high-dose therapy and stem cell transplant versus saving the stem cell transplant for salvage therapy. Evidence suggests equivalent overall survival, although progression-free survival can be prolonged by an early transplant. (See Discussion section). ⁱRenal dysfunction and advanced age are not contraindications to transplant. ^jAllogeneic stem cell transplant may include nonmyeloablative (mini) following autologous stem cell transplant or fully myeloablative, preferably in a clinical trial. Current data do not support miniallografting alone. ^kA majority of phase 3 trials do not show a survival advantage for allogeneic SCT compared with autologous SCT. (See Discussion section). ^lNote: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1. ^mAll recommendations are category 2A unless otherwise indicated. ⁿClinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</p> <p style="text-align: right;">Version 4.2018, 02/20/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Evidence Blocks™, NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. MYEL-5</p>		

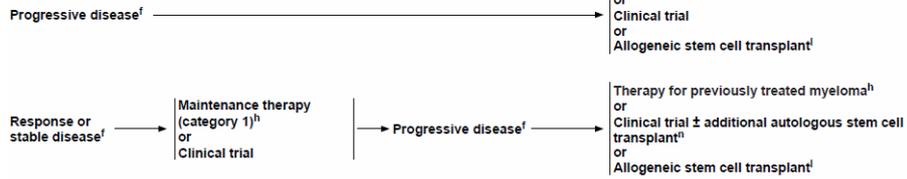
ACTIVE (SYMPTOMATIC) MYELOMA

ADDITIONAL TREATMENT

Post-allogeneic stem cell transplant:



Post-autologous stem cell transplant (single or tandem):



^fSee Response Criteria of Multiple Myeloma (MYEL-C).

^hSee Myeloma Therapy (MYEL-D).

ⁱAllogeneic stem cell transplant may include nonmyeloablative (mini) following autologous stem cell transplant or fully myeloablative preferably on a clinical trial. Current data do not support miniallografting alone.

ⁿAdditional autologous transplant on or off clinical trial is an option depending on the time interval between the preceding stem cell transplant and documented progression. Retrospective studies suggest a 2- to 3-y minimum length of remission for consideration of a second autologous stem cell transplant.

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2018, ©2018 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Evidence Blocks™, NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MYEL-6

MYELOMA THERAPY^{a-d}

Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem cell reserve prior to stem cell harvest in patients who may be candidates for transplants.

PRIMARY THERAPY FOR TRANSPLANT CANDIDATES (assess for response after each cycle)

Preferred Regimens
• Bortezomib/lenalidomide ^g /dexamethasone (category 1)
• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone ^f
Other Recommended Regimens
• Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1)
• Carfilzomib ^{g-ii} /lenalidomide ^g /dexamethasone
• Ixazomib/lenalidomide ^g /dexamethasone (category 2B)
Useful in Certain Circumstances
• Bortezomib/dexamethasone (category 1) ⁱ
• Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1)
• Lenalidomide ^g /dexamethasone (category 1) ^j
• Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide/bortezomib (VTD-PACE)

^aSelected, but not inclusive of all regimens.

^bHerpes zoster prophylaxis for patients treated with proteasome inhibitors or daratumumab.

^cSubcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.

^dFull-dose aspirin recommended with immunomodulator-based therapy. Therapeutic anticoagulation recommended for those at high risk for thrombosis.

^eConsider harvesting peripheral blood stem cells prior to prolonged exposure to lenalidomide.

^fPreferred initial treatment in patients with acute renal insufficiency. Consider switching to bortezomib/lenalidomide/dexamethasone after renal function improves.

^gOptimal dosing in this regimen has not been defined.

^hCan potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.

ⁱTriplet regimens should be used as the standard therapy for patients with multiple myeloma; however, elderly or frail patients may be treated with doublet regimens.

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2018, ©2018 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Evidence Blocks™, NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MYEL-D
1 OF 3

PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES (assess for response after each cycle)

Preferred Regimens
• Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
• Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1) ^{j,l}
• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone ^f
Other Recommended Regimens
• Carfilzomib ^g /lenalidomide/dexamethasone
• Carfilzomib ^g /cyclophosphamide/dexamethasone
• Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone
Useful in Certain Circumstances
• Bortezomib/dexamethasone ^f
MAINTENANCE THERAPY
Preferred Regimens
• Lenalidomide ^k (category 1)
Other Recommended Regimens
• Bortezomib

See Evidence Blocks on MYEL-D (EB-1)

^aSelected, but not inclusive of all regimens.

^bHerpes zoster prophylaxis for patients treated with proteasome inhibitors or daratumumab.

^cSubcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.

^dFull-dose aspirin recommended with immunomodulator-based therapy. Therapeutic anticoagulation recommended for those at high risk for thrombosis.

^ePreferred initial treatment in patients with acute renal insufficiency. Consider switching to bortezomib/lenalidomide/dexamethasone after renal function improves.

^fCan potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.

^gOptimal dosing in this regimen has not been defined.

^hCan potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2018, ©2018 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Evidence Blocks™, NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MYEL-D
2 OF 3

<p>Engelhardt et al., 2014 [4].</p> <p>European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Recommendations for the management of newly diagnosed MM</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>These recommendations were developed by an interdisciplinary panel of clinical experts on MM based on evidence of published data including randomized clinical studies, meta-analyses, systematic reviews and other available published clinical studies through August 2013.</p> <p>Expert consensus was used to suggest recommendations where there were no sufficient data. Grades of recommendations were assigned using the GRADE criteria.</p> <p>The recommendations were circulated among each panel member who made their comments, while the recommendations were also discussed in the EMN Trialist meeting (Baveno, Italy, 15-16 September 2013). The manuscript subsequently underwent two rounds of revision until the EMN experts reached a consensus.</p> <p>LoE/GoR</p> <p>Table 1. Grade recommendations for grading levels of evidence.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Evidence strongly suggests that the benefit of the procedure outweighs potential risks or risks of the procedure outweighs potential benefits</td> <td>A</td> <td>Consistent evidence from systemic reviews of high-quality randomized studies or from high-quality randomized studies or from high-quality observational studies</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Evidence suggests the benefit and risk of a procedure is finely balanced or uncertain</td> <td>B</td> <td>Evidence from randomized and observational studies with important methodological flaws</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>C</td> <td>Evidence from randomized and observational studies with major methodological flaws or other sources of evidence (e.g. case series)</td> </tr> </tbody> </table>	Grade				1	Evidence strongly suggests that the benefit of the procedure outweighs potential risks or risks of the procedure outweighs potential benefits	A	Consistent evidence from systemic reviews of high-quality randomized studies or from high-quality randomized studies or from high-quality observational studies	2	Evidence suggests the benefit and risk of a procedure is finely balanced or uncertain	B	Evidence from randomized and observational studies with important methodological flaws			C	Evidence from randomized and observational studies with major methodological flaws or other sources of evidence (e.g. case series)
Grade																	
1	Evidence strongly suggests that the benefit of the procedure outweighs potential risks or risks of the procedure outweighs potential benefits	A	Consistent evidence from systemic reviews of high-quality randomized studies or from high-quality randomized studies or from high-quality observational studies														
2	Evidence suggests the benefit and risk of a procedure is finely balanced or uncertain	B	Evidence from randomized and observational studies with important methodological flaws														
		C	Evidence from randomized and observational studies with major methodological flaws or other sources of evidence (e.g. case series)														
	<p>Recommended approach to initial therapy</p> <p>The current paradigm for treatment of newly diagnosed MM is divided into three phases: induction, consolidation, and maintenance. The approach to each phase of therapy is individualized based on the features of the disease, age, comorbidities and personal preferences. Patients with renal failure (RF) from myeloma should start induction as soon as possible with bortezomib and dexamethasone-based regimens. In addition, MM patients with RF should avoid nephrotoxic drugs and maintain euvolemia. The role of mechanical removal of free light chains by plasmapheresis or high cut-off dialysis in the management of myeloma-related RF remains unclear, and is currently assessed in clinical trials in conjunction with chemotherapy. Several studies revealed significant activity of rapidly acting bortezomib-based regimens, such as bortezomib-doxorubicin-dexamethasone (PAD), bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) or bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by bortezomib-thalidomide (VMPT-VT)). Both latter combinations were tested in untreated patients with RI: RI reversed in 16 of 63 (25%) patients receiving VMPT-VT versus 31 of 77 (40%) with VMP, suggesting that the multi-drug combination VMPT-VT had no advantage in RI reversal over VMP, although it was superior with normal RF and</p>																

moderate RI.30 Moreover, analgesia and bisphosphonates for painful bone lesions should be started. Consultation with an orthopedic oncologist for bone lesions at HR of fracture may be needed along with local radiotherapy to promptly ameliorate localized bone pain. Hypercalcemia should be managed with intravenous fluids and bisphosphonates.

Quelle:

30. Morabito F, Gentile M, Mazzone C, Rossi D, Di Raimondo F, Bringhen S, et al. Safety and efficacy of bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by bortezomib-thalidomide maintenance (VMPT-VT) versus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in untreated multiple myeloma patients with renal impairment. *Blood*. 2011;118(22):5759-66.

Recommendations for patients who are eligible for HDT and ASCT

- novel-agent-based induction and upfront ASCT in medically fit patients lead to sustained remission and continues to be the standard of care in this patient cohort **(1A)**. Current trials are investigating the role of novel agent combinations without up-front ASCT versus single- or tandem-ASCT. Induction therapy needs to include a triple combination of bortezomib with either adriamycin or thalidomide and dexamethasone **(PAD or VTD; 1A)**, or with cyclophosphamide and dexamethasone **(VCD; 2B)**.

Allogeneic transplantation

- currently, allo-SCT may be considered for young patients with HR disease who are willing to accept the TRM and investigational nature of this therapy for a chance of a better long-term survival **(2B)**. Carefully designed studies with long-term follow up are important to prove that allo-SCT should not be abandoned in MM.49

Quelle:

49. Gahrton G, Iacobelli S, Bjorkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121(25):5055-63.

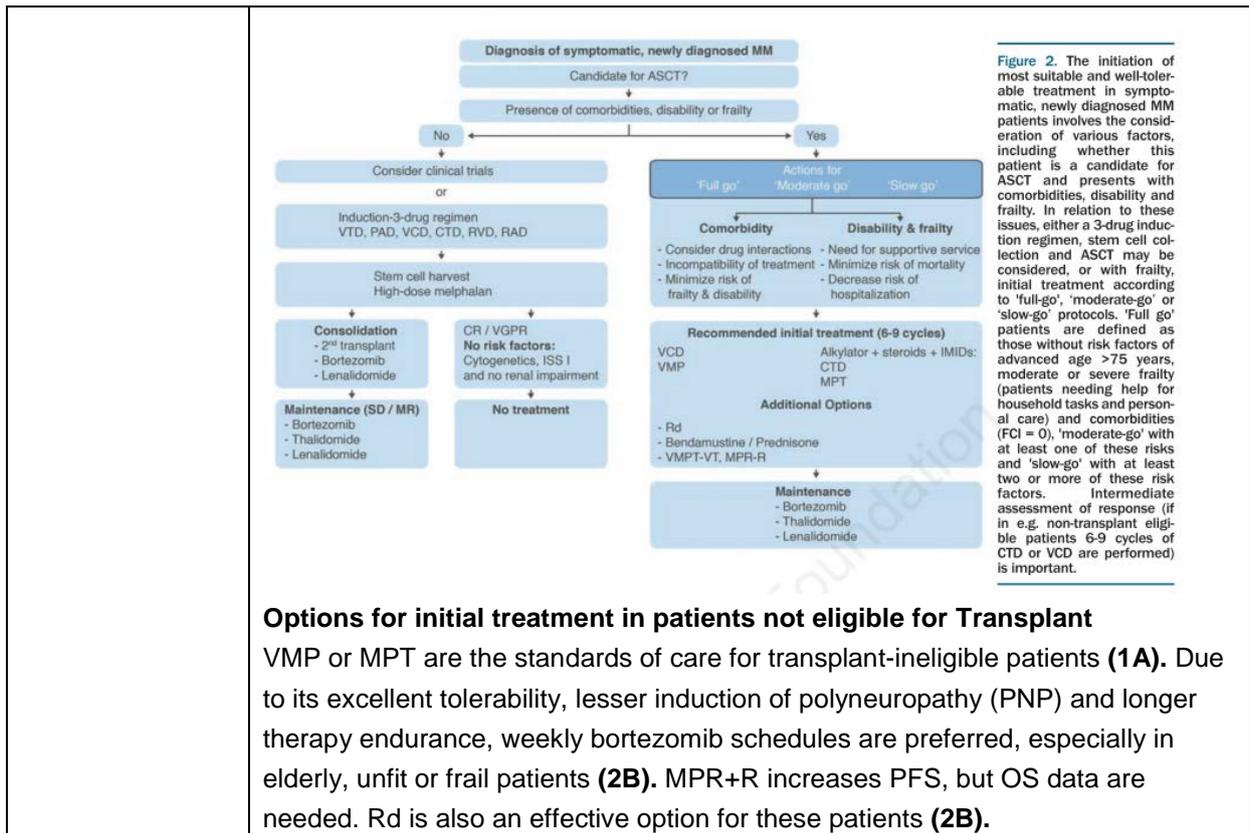
Table 3. Induction regimens.

	Regimen	CR rate (%)	Common toxicities (>10%)
Transplant eligible	PAD	11	PNP, infection
	VTD	33	PNP, infection, gastrointestinal events
	VCD	22 (47)*	Thrombocytopenia, neutropenia, anemia
	RVD	29	Lymphopenia
	Rd	24	Neutropenia, venous thrombosis
Transplant ineligible	VMP	24	Neutropenia, thrombocytopenia, anemia, PNP
	MPT	13	Neutropenia, venous thrombosis, PNP, infection
	MPR	16	Neutropenia, anemia, thrombocytopenia, infection

PAD: bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; VTD: bortezomib, thalidomide, dexamethasone; VCD: bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; RVD: lenalidomide, bortezomib, dexamethasone; Rd: lenalidomide, low-dose dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, prednisone; MPT: melphalan, prednisone, thalidomide; MPR: melphalan, prednisone, lenalidomide; CR: complete response; PNP: peripheral neuropathy; *VCD-mod.¹¹

Consolidation and maintenance therapy following induction therapy or transplant

- Thalidomide **(1B)** or lenalidomide **(1A)** maintenance post ASCT increases PFS and possibly OS **(2A)**. Bortezomib-based regimens are a valuable treatment option, especially for patients who failed VGPR or CR/nCR after ASCT **(2A)**.



Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2015 [2].</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • What are the most suitable management strategies of multiple myeloma and related disorders?
<p>Multiple Myeloma</p>	<p>Methodik</p> <p>DEVELOPMENT PANEL: This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Members of the Alberta Provincial Hematology Tumour Team include medical oncologists, radiation oncologists, surgical oncologists, nurses, pathologists, and pharmacists. Evidence was selected and reviewed by a working group comprised of members from the Alberta Provincial Hematology Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Utilization Resource Unit.</p> <p>SEARCH STRATEGY: The MEDLINE (1966 through July 2012), PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Cochrane Database of Systematic Reviews databases were searched. In addition, the ASCO and ASH Abstracts and Proceedings databases were searched. The search included practice guidelines, systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, and clinical trials.</p> <p>TARGET POPULATION: The following guidelines apply to adults over the age of 18 years. Different principles may apply to pediatric patients.</p>

LoE/GoR: kein Graduierungssystem (Formulierungen im Text)

Sonstige methodische Hinweise: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie (fehlende Informationen zur Bewertung, Klassifizierung und der konkreten Verknüpfung von Empfehlungen mit der zugrundeliegenden Evidenz) und wird daher als ergänzende Quelle aufgeführt.

Treatment Guidelines for Newly Diagnosed Multiple Myeloma

Patients ≤ 65 Years Old and Transplant-Eligible:

Whenever possible, patients should be considered for a clinical trial. In the absence of a suitable trial, patients who are 65 years old or younger and are transplant-eligible should receive a course of therapy consisting of:

- Pre-transplant induction with a 3-drug regimen that includes a novel agent
- High dose melphalan +/- bortezomib followed by autologous stem cell transplantation
- Post transplant consolidation
- Maintenance lenalidomide and/or bortezomib until disease progression.

Induction Regimens:

Induction regimens should contain at least one novel agent (e.g. bortezomib, lenalidomide, thalidomide). There is consensus amongst the myeloma physicians that a triple drug based induction regimen results in superior outcomes with improved rate and depth of responses (higher CR and sCR rates). Four randomized trials comparing doublet versus triplet-based regimen are in favor of triplet-based regimen since the latter results in improved responses as well as progression free survival.²⁰⁻²⁵

Quellen:

20. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Greipp PR, Litzow MR, Henderson KJ, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005 Oct;106(8):2837-40.
21. Paiva B, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation *BLOOD*, 15 NOVEMBER 2008 □ VOLUME 112, NUMBER 10. 4017-2023
22. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376:2075-2085.
23. Cavo M et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):9-19.
24. Rosinol L et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study *Blood*. 2012;120(8): 1589-1596
25. Garderet L et al. Superiority of the Triple Combination of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Over the Dual Combination of Thalidomide-Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial From the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2475-2482

Bortezomib-based induction regimens:

Numerous studies have shown that the depth of response achieved following ASCT is predictive of outcome. Patients achieving CR, nCR, and/or VGPR after transplantation have longer remissions and survival times than those with lesser responses. It has been suggested that if induction regimens with higher initial response rates were used prior to transplant, this should produce deeper responses post transplant, resulting in better PFS and OS. Until recently, this potential benefit of more effective induction had not been shown. A large meta-analysis failed to demonstrate any survival advantage for combination chemotherapy (i.e. VAD, VBMCP) compared to melphalan + prednisone.³³

Quelle:

33. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998 Dec;16(12):3832-42.

A randomized trial comparing induction with TD versus VAD showed higher response rates to TD induction, but similar response rates (VGPR 42% vs 44%) after transplant. However, recent studies of bortezomib based regimens suggest the choice of induction regimen may indeed affect outcome post transplant³³⁻³⁶. They showed an improvement in response with higher CR/near CR post-transplant, and superior progression free survival for those receiving bortezomib based regimens, with an improvement in overall survival seen in one study. ³³⁻³⁶

Quellen:

33. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998 Dec;16(12):3832-42.

34. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:4621-4629.

35. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol* 2012 Aug 20;30(24):2946-2955.

36. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) as induction pre-transplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase III PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Jul 12.

Bortezomib and dexamethasone based regimens for 3-4 cycles are well tolerated and shown to be more effective than older regimens, improving response rate, PFS, and OS post transplant. Bortezomib and dexamethasone should be included as part of multi-drug regimens as standard induction therapy prior to stem cell transplantation, along with a third agent such as cyclophosphamide (CyBorD31) and lenalidomide* (VRD37). (...)

Quellen:

31. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009;23(7):1337-1341

37. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple

myeloma. Blood 2010;116(5):679-686.

CYBORD:

Patients should receive 4-6 cycles prior to stem cell collection. Cycles are repeated every 28 days. Each cycle consists of:

- Cyclophosphamide 300mg/m² orally weekly for 4 weeks
- Bortezomib 1.5mg/m² intravenously or subcutaneously weekly for 4 weeks
- Dexamethasone 40mg orally weekly for 4 weeks.

A twice-weekly schedule can be used for sicker patients requiring a more rapid initial response to therapy.

VRD*:

Patients should receive no more than 4 cycles prior to attempted stem cell mobilization. Cycles are repeated every 28 days. Each cycle consists of:

- Lenalidomide 25mg orally daily for 21 days
- Bortezomib 1.5mg/m² subcutaneously weekly for 4 weeks
- Dexamethasone 40mg orally weekly for 4 weeks.

A 21-day schedule can be used for sicker patients requiring a more rapid initial response to therapy:

- Lenalidomide 25mg orally daily for 14 days
- Bortezomib 1.3mg/m² subcutaneously twice weekly for 2 weeks
- Dexamethasone 40mg orally twice weekly for 2 weeks.

Thalidomide-based regimens:

Several large randomized trials have compared induction therapy with thalidomide to dexamethasone.³⁸⁻⁴⁶ In patients eligible for SCT, a thalidomide-based induction regimen resulted in a significantly higher response rate (CR and VGPR) and PFS/TTP/EFS. The impact on OS of induction therapy with thalidomide followed by autologous stem cell transplant remains a matter of debate. Only one study did demonstrate an overall survival advantage with thalidomide –VADoxil³⁸. Randomized controlled trials of thalidomide have demonstrated higher incidence of adverse events with thalidomide as compared to standard therapy. In particular, VTE, peripheral neuropathy, & constipation are increased. Risk of VTE (between 4 and 20%) is greater when thalidomide is combined with steroid &/or chemo but less when thalidomide used as maintenance.

Quellen:

38. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006 Jan;24(3):431-6.

39. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008 May;26(13):2171-7.

40. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009 Apr;113(15):3435-42.

41. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple

myeloma. *Blood* 2005 Jul;106(1):35-9.

42. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, Jaccard A, Bouscary D, Leblond V, et al. Dexamethasone + thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as a pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma (MM): a randomized trial [abstract]. *Blood* 2006;108(11 Part 1):22.

43. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, van der Holt B, Martin H, Barge R, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008 Jan;93(1):124-7.

44. Zamagni E, Valdre L, Cini M, Legnani C, Tosi P, Tacchetti P, et al. Baseline Thrombophilic alterations and risk of venous thromboembolism in 266 multiple myeloma patients primarily treated with thalidomide and high-dose dexamethasone [abstract]. *Blood* 2007;110(11).

45. Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, Anagnostopoulos A, Papaioannou M, Mitsouli C, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol* 2004 Jan;15(1):134-8.

46. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999 Jan;93(1):55-65.

Lenalidomide-based induction regimen:

The combination of lenalidomide and dexamethasone is a well tolerated and convenient oral regimen resulting in high response rates when followed by ASCT, with 3 year PFS and OS of 64% and 94% respectively⁴⁷. Two large randomized trials comparing an induction therapy with a lenalidomide-based regimen have reported high rates of CR/VGPR and high 2-year PFS and OS rates.^{48,49} Lenalidomide with low-dose dexamethasone (40 mg PO weekly) (Ld) is superior to lenalidomide with standard-dose dexamethasone (LD) (40 mg PO days 1-4, 9-12, 17-20). The impact of a lenalidomide-based induction regimen on survival post-ASCT is unclear since transplant is often deferred until relapse in these studies. Patients treated with 4 cycles of lenalidomide followed by ASCT had a 2 year OS of 93%, similar to those treated with Ld until disease progression.

Because prolonged therapy with lenalidomide can impair stem cell mobilization, consider stem cell collection within 4 cycles of induction lenalidomide.

Quellen:

47. Siegel DS, Jacobus S, Rajkumar VS, et al. Outcome with lenalidomide plus dexamethasone followed by early autologous stem cell transplantation in the ECOG E4A03 randomized clinical trial [Abstract]. *Blood*. 2010;116:38.

48. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010 Jan;11(1):29-37

49. Zonder JA, Crowley J, Hussein-Bolejack V, Moore DF, Whittenberger BF, Abidi MH, et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232 [abstract]. *Blood* 2007;110(11):32a.

Other Regimens:

Single agent dexamethasone is associated with suboptimal response and should not be used as the only therapy for myeloma. The VAD regimen should not be used

due to the toxicity of this regimen (neurotoxicity, cardiac toxicity, myelosuppression) and its inferior outcomes compared to bortezomib containing regimens.

2. Stem Cell Transplantation:

Autologous Stem Cell Transplant (ASCT):

Four large randomized trials have demonstrated the superiority of autologous stem cell transplantation to standard dose chemotherapy with significant prolongation of TTP and OS.⁵⁰⁻⁵³ Other trials, with several caveats have failed to demonstrate the same benefit from ASCT.⁵⁴⁻⁵⁷ Patients are considered transplant eligible if they are under the age of 65, meet minimal requirements for underlying organ function and all other transplant eligibility requirements of the Calgary or Edmonton transplant programs. There is no proven benefit to transplant over standard therapy for patients over the age of 65. These patients can be considered for ASCT if they are meet all transplant eligibility criteria, are physiologically very fit, and have no significant comorbid illnesses.

Transplant eligible patients should receive 3-4 cycles of induction therapy before proceeding to ASCT. The achievement of CR is not required to proceed to transplant. Patients who fail to achieve CR after 3-4 cycles of induction, including those with primary refractory disease, can still benefit from high dose therapy and ASCT and should still be referred for transplant evaluation. Patients with renal failure on dialysis are candidates for autologous stem cell transplant and should be referred without significant delays for transplant evaluation. Twenty to twenty-five percent of patients do recover their renal function and become dialysis-independent up to 6 months post-transplant.

Quellen:

50. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335(2):91-7.

51. Morgan GJ, Davies FE, Hawkins K, Brown J, Bell SE, Drayson MT, et al. The MRC Myeloma VII Trial of standard versus intensive treatment in patients <65 years of age with multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2002;100: 178a. Abstract 668.

52. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, et al. Intermediate dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70 : results of a randomized phase 3 study. *Blood* 2004 Nov;104(10):3052-7.

53. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371:895-905 September 4, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1402888

54. Femand JP, Katsahian S, Devine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High dose therapy and autologous blood stem cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005 Dec;23(36):9227-33.

55. Bladé J, Sureda A, Ribera JM, Diaz-Mediavilla J, Palomera L, Fernandez-Calvo J, et al. High-dose therapy autotransplantation/intensification vs. continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to initial treatment chemotherapy. Results of a prospective randomized trial from the Spanish Cooperative Group PETHEMA [abstract]. *Blood* 2001;98:815a. Abstract 3386.

56. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006

Feb;24(6):929-36.

57. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GE, et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003 Mar;101(6):2144-51.

Four studies have been conducted to date comparing tandem autologous to tandem autologous- allogeneic stem cell transplant. In a French study trial (IFM99-03) of high risk patients (del13 and high β 2), no difference in outcome was seen between the two approaches. However it should be noted that only patients with high risk disease were enrolled into this study and high dose ATG was used in the conditioning regimen.⁶⁵ In a study by Bruno and colleagues, allogeneic transplant was by far superior however in this study the results of the tandem autologous arm were lower than expected and the study had several reporting caveats.⁶⁶ Early results from the PETHEMA group suggest superior results with allogeneic transplant; however they only report a trend for better PFS, not OS.⁶⁸ The largest study comparing autologous to transplantation was performed by the US Blood and Marrow Clinical Trials Network. 625 patients were biologically assigned to receive either a tandem ASCT with melphalan 200 mg/m² (n = 436) or ASCT with melphalan 200 mg/m² followed by an allogeneic SCT conditioned with fludarabine and 200 cGy of total body irradiation (n = 189). The 3-year PFS was 46% for the tandem autologous arm versus 43% for the autologous-allogeneic arm ($P = .67$). OS at 3 years was also not significantly different between the groups: 80% for the tandem autografts versus 77% for the autologous-allogeneic arm. Assignment to the autologous-allogeneic arm was associated with worsened survival in patients with stage I and II disease, but not in those with stage III disease⁶⁸. At this point, allogeneic transplant is not considered a standard part of therapy for newly diagnosed or relapsed myeloma and should be performed only in the setting of a clinical trial.

Quellen:

65. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, YakoubAgha I, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006 May;107(9):3474-80.

66. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007 Mar;356(11):1110-20.

68. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al: Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* 2011 Dec;12(13):1195-203.

3. Post-Transplant Therapy:

Consolidation:

All patients should receive 2 cycles of consolidation therapy in addition to maintenance therapy. Both bortezomib²³ and lenalidomide⁶⁹ based regimens have been used. Compared to thalidomide and dexamethasone, the combination of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as consolidation after ASCT significantly improved CR (46% vs 60%) and CR/nCR rates (61% vs 73%). With a median follow-up of 30.4 months from start of consolidation, 3-year progression-

free survival was significantly longer for the VTD group (60% vs 48% for TD). Grade 2 or 3 peripheral neuropathy (8.1% vs 2.4%) was more frequent with VTD (grade 3, 0.6%) versus TD consolidation.

Our recommendation is for 2 cycles of consolidation with VRD* in all patients post ASCT. Lenalidomide in place of thalidomide should be used to minimize risk of neuropathy.

- Bortezomib 1.3 mg/m² on days 1, 8, 15, and 22
- Lenalidomide 10mg/d, days 1-21/28 (or Thalidomide 100 mg daily)
- Dexamethasone 40 mg on days 1, 8, 15, 22

Quellen:

23. Cavo M et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):9-19.

69. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al: Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1770-1781.

Maintenance Therapy:

Lenalidomide:

Two phase III trials have examined the role of lenalidomide maintenance following ASCT. The CALGB 100104 (n=460) trial compared a strategy of maintenance with lenalidomide (10mg daily) to placebo following ASCT⁶⁹. At a median follow up of 34 months, maintenance resulted in an improved TTP of 46 months versus 27 months for placebos (p<0.001). Overall survival was also improved, with HR for death 0.62 (p<0.03). Lenalidomide maintenance was associated with an increase in second primary malignancies (SPM) (7.8% vs 2.6%). However event free survival analysis including SPM as study related events continued to show improved survival outcomes in favor of the maintenance arm.

The IFM 2005-02 trial⁷⁰ randomized 614 patients to maintenance with lenalidomide 10-15mg daily following ASCT. All patients received two cycles of consolidation with lenalidomide 25mg daily for 21 of 28 days prior to starting maintenance. With a median follow up of 45 months, the 4 year PFS was 43% for lenalidomide compared to 22% for placebo (p<0.001). There was no difference in OS (73% vs 75%). There were 23 second primary malignancies in the lenalidomide group and 9 in the placebo group.

A retrospective analysis of 11 clinical trials of lenalidomide-based therapy for relapsed/refractory multiple myeloma including 3846 patients reported an incidence rate of second primary malignancies (SPMs) of 3.6271. Incidence rate of invasive (hematologic and solid tumor) SPMs was 2.08, consistent with the background incidence of developing cancer. In a separate analysis of pooled data from pivotal phase 3 trials of relapsed or refractory MM (n = 703), the overall IR of SPMs was 3.98 (2.51-6.31) with lenalidomide/dexamethasone and 1.38 (0.44-4.27) with placebo/dexamethasone. IRs of non-melanoma skin cancers were 2.40 (1.33-4.33) and 0.91 (0.23-3.66), respectively. IRs of invasive SPMs were 1.71 (0.86-3.43) and 0.91 (0.23-3.66), respectively.

Quellen:

69. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al: Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1770-1781.

71. Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al: A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012 Mar 22;119(12):2764-7

Bortezomib:

The phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial randomized 827 patients to receive VAD induction followed by ASCT and maintenance therapy with thalidomide (arm A) or bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone (PAD) followed by ASCT and maintenance with bortezomib every 2 weeks for 2 years (arm B)²². The strategy of bortezomib-based induction with bortezomib maintenance resulted in superior response rates (\geq VGPR 76% vs 56%, $p < 0.001$) and PFS (35 vs 28 months, $p = 0.02$). The study was not designed to evaluate the benefit of bortezomib maintenance on its own. However, the number of patients achieving a response upgrade after starting maintenance was similar between the thalidomide and bortezomib maintenance arms suggesting similar effects of these two strategies. An analysis of PFS calculated from the time of last HDM showed a significant difference in favor of the bortezomib arm (31 versus 26 months). This indicates that although post-transplantation bortezomib and thalidomide both achieved similar response upgrades, bortezomib contributed more to improvement of PFS. Importantly in this study, for patients with del17p, PAD followed by bortezomib maintenance significantly improved PFS (mPFS in arm B vs arm A: 26.2 vs 12.0 months; $P = .024$) and overall survival (3-year OS rate in arm B vs arm A: 69% vs 17% $P = .028$)

Quelle:

22. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376:2075-2085.

Thalidomide:

Thalidomide maintenance has consistently been associated with an improvement in PFS with a variable effect on OS. However it does lead to reduction in quality of life, and is frequently discontinued due to side effects and toxicity. Four large randomized trials have reported an improvement in TTP and OS with the use of thalidomide maintenance.⁷²⁻⁷⁵ The four trials used different doses (100-400 mg) of thalidomide as well as different durations of therapy (6-48 months). The median duration of therapy in the IFM99-02 study was approximately 18 months, with a median thalidomide dose of 200 mg. The IFM99-02 trial compared no maintenance (arm A), maintenance pamidronate (arm C) or maintenance thalidomide (<400 mg) + pamidronate (arm B), 2 months post-tandem autologous transplant in myeloma patients with only one risk factor ($\beta 2$ microglobulin > 3 mg/L or del13).⁷²

- Maintenance thalidomide improved response rate (higher CR and VGPR rate with thalidomide: 55% arm A, 57% arm B, 67% arm C)
- Thalidomide improved 3-year EFS: 36% arm A, 37% arm B and 52% arm C
- Thalidomide improved 4-year OS: 77% arm A, 74% arm B, 87% arm C
- Pamidronate did not decrease the incidence of bone events
- Patients with del13 or those who achieved a VGPR or better did not benefit from thalidomide

Quellen:

72. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006 Nov;108(10):3289-94.

73. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell

transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009 Apr;27(11):1788-93.

74. Zangari M, van Rhee F, Anaissie E, Pineda-Roman M, Haessler J, Crowley J, Barlogie B. Eight-year median survival in multiple myeloma after total therapy 2: roles of thalidomide and consolidation chemotherapy in the context of total therapy 1. *Br J Haematol* 2008;141:433-44.

75. Cavo M, Di Raimondo F, Zamagni E, Patriarca F, Tacchetti P, Casulli AF, et al. Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009 Oct;27(30):5001-7.

α-Interferon (IFN):

Clinical trials of IFN maintenance produce conflicting results. However it has considerable toxicity and very poor tolerance. With the availability of better tolerated, more effective therapies, the use of IFN is not recommended.39, 56, 76, 77

Quellen:

39. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008 May;26(13):2171-7.

56. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006 Feb;24(6):929-36.

76. Cunningham D, Powles R, Malpas J, Raje N, Milan S, Viner C, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998 Jul;102(2):495-502.

77. Bjorkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H, Ljungman P, Apperley J, Mandelli F, et al. Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transpl* 2001;27(5):511-5.

Prednisone:

In non-transplant patients, one randomized study by Berenson and the SWOG group showed better EFS (14 vs. 5 months; p=0.03) and OS (37 vs. 26 months; p=0.05) with prednisone 50 mg compared to prednisone 10 mg.78 Prednisone is not recommended for maintenance following ASCT.

Members of the Alberta Provincial Hematology Tumour Board recommend maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib for patients without progressive disease following ASCT. The risk of SPMs must be taken into account before initiating lenalidomide treatment. In the context of the observed progression free survival benefit after ASCT, the benefit/risk profile of lenalidomide/dexamethasone remains positive. Maintenance with bortezomib (with or without lenalidomide) should be considered in patients with del17p.

Quelle:

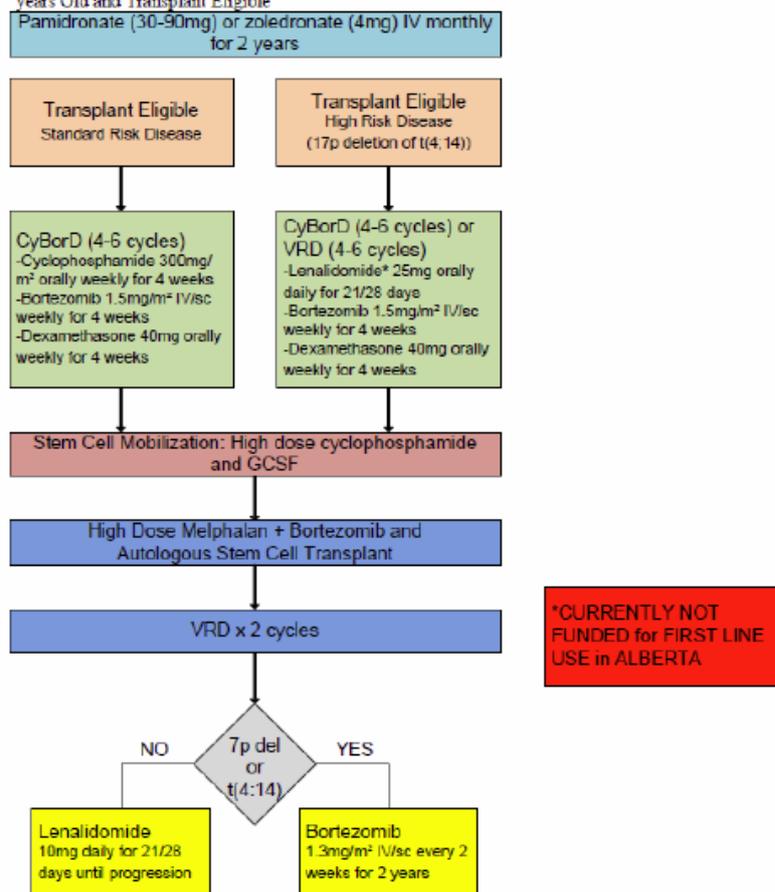
78. Berenson JR, Crowley JJ, Grogan TM, Zangmeister J, Briggs AD, Mills GM, et al. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2002;99(9):3163-8.

Summary:

Regimens containing bortezomib and dexamethasone as well as a third agent (cyclophosphamide, lenalidomide) are the standard induction regimen prior to stem cell transplantation for transplant eligible patients with standard risk or high risk myeloma requiring treatment. VAD or single agent dexamethasone should not be used.

- CYBORD is the recommended regimen for initial therapy of newly diagnosed transplant eligible patients. Patients should receive 4-6 cycles prior to stem cell collection. Cycles are repeated every 28 days. A twice weekly schedule can be used for sicker patients requiring a more rapid initial response to therapy.
- High risk patients (17p deletion, t(4;14)) should receive a bortezomib based regimen and should be considered for initial therapy with a combination of bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD)*. **Lenalidomide is not currently funded for up front treatment of myeloma.**
- Patients refractory to VCD (fail to achieve at least PR) should be switched to second line therapy with lenalidomide and dexamethasone or VRD (bortezomib days 1,4,8,11, Lenalidomide days 1-14, weekly dexamethasone) for several cycles prior to stem cell mobilization
- Cyclophosphamide 2.5g/m² followed by growth factor administration is used for stem cell collection
- The standard stem cell transplant regimen consists of a single transplant conditioned with high dose (200mg/m²) Melphalan with bortezomib (1.3mg/m² day -5, -2, +1, and +4)
- Following transplant:
 - o All patients should receive 2 cycles of VRD*
 - o Following consolidation, patients with 17p deletion or t(4:14) should receive bortezomib (1.3mg/m²) every 2 weeks for 2 years. All others should receive lenalidomide 10mg daily for 21-28/28 days every 4 weeks until disease progression

Figure 1. Summary of Treatment Recommendations in Multiple Myeloma Patients ≤65 years Old and Transplant Eligible



*This is an evidence based recommendation. Lenalidomide is currently NOT funded for front line use in ALBERTA. Bortezomib based consolidation is currently funded only for those not achieving VGPR post-ASCT

Patients > 65 Years Old or Transplant Ineligible:

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

Quelle:

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

Bortezomib-Based Regimens:

The VISTA trial randomized patients to bortezomib + melphalan + prednisone (VMP) versus MP for 9 cycles⁸⁰. Regimens:

- MP (melphalan + prednisone) cycles 1-9 (6 week cycles)
 - melphalan 9mg/m² days 1-4
 - prednisone 60mg/m² days 1-4
- VMP (bortezomib + melphalan + prednisone)

- cycles 1-4 (6 week cycles): MP plus bortezomib 1.3mg/m² IV days 1,4,8,11,22,25,29,32
- cycles 5-9 (6 week cycles): MP plus bortezomib 1.3mg/m² IV days 1,8,22,29

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

A modified VISTA regimen has also been used, with 6 cycles of VMP followed by VP maintenance⁸¹:

- Cycle 1 (6 week cycle):
 - bortezomib 1-3 mg/m² on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, and 32
 - melphalan 9 mg/m² on days 1-4
 - prednisone 60 mg/m² on days 1-4
- Cycle 2-5 (5 week cycles):
 - bortezomib 1-3 mg/m² on days 1, 8, 15, and 22)
 - melphalan 9 mg/m² on days 1-4
 - prednisone 60 mg/m² on days 1-4
- Maintenance (up to 3 years):
 - bortezomib 1-3 mg/m² on days 1, 4, 8, and 11 every 3 months
 - plus either prednisone (50 mg every other day) or thalidomide (50 mg per day)

Quelle:

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

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

Quelle:

82. Palumbo et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 1;28(34):5101-9.

VMP-VT regimen:

Cycles 1-4 (42 day cycles):

- Melphalan 9 mg/m² on days 1 to 4
- Prednisone 60 mg/m² on days 1 to 4
- Bortezomib 1.3 mg/m² iv on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, and 32
- Thalidomide 50 mg per day continuously.

Cycles 5-9

- Melphalan 9 mg/m² on days 1 to 4
- Prednisone 60 mg/m² on days 1 to 4

- Bortezomib 1.3 mg/m² iv on days 1, 8, 22, and 29
- Thalidomide 50 mg per day continuously.

Maintenance:

- After the last VMPT course, patients received maintenance therapy with bortezomib 1.3 mg/m² every 14 days and thalidomide 50 mg per day for 2 years or until progression or relapse

The combination of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone has been shown in a number of phase II trials to be well tolerated, and produces superior response rates⁸³. It is currently the regimen of choice for first line therapy for non-transplant eligible myeloma patients.

- Cyclophosphamide 300mg/m² orally weekly for 4 weeks
- Bortezomib 1.5mg/m² intravenously or subcutaneously weekly for 4 weeks
- Dexamethasone 40mg orally weekly for 4 weeks.

Patients should receive 9-12 cycles followed by maintenance bortezomib (1.3mg/m² every 2 weeks for 2 years).

Quelle:

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

Lenalidomide-Based Regimens:

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

In the MM015 trial, 459 patients were randomly assigned to receive melphalan, prednisone, and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance (MPR-R) therapy until a relapse or disease progression or to receive MPR or MP without maintenance therapy⁸⁴. The median progression-free survival was significantly longer with MPR-R (31 months) than with MPR (14 months; hazard ratio, 0.49; P<0.001) or MP (13 months; hazard ratio, 0.40; P<0.001). Response rates were superior with MPR-R and MPR (77% and 68%, respectively, vs. 50% with MP; P<0.001 and P=0.002, respectively, for the comparison with MP). The progression-free survival benefit associated with MPR-R was noted in patients 65 to 75 years of age but not in those older than 75 years of age (P=0.001 for treatment-by-age interaction). The 3-year rate of second primary tumors was 7% with MPR-R, 7% with MPR, and 3% with MP.

MPR-R regimen: Nine 28-day cycles of

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

Quelle:

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

The FIRST study compared MPT for 12 cycles (18months) to lenalidomide and dexamethasone for 18 cycles (18months) and len/dex until disease progression in newly diagnosed myeloma patients not eligible for stem cell transplant⁸⁵. The continuous Rd strategy was superior to MPT with improved response rate, PFS and duration of response. Overall survival at 4 years was improved with continuous Rd, but this did not reach statistical significance (4-year OS 59% vs 51%, p=0.0168).

Quelle:

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

Thalidomide-Based Regimens:

- The IFM99-06 and IFM 01-01 trials also reported higher OS rates.^{86, 87}
- MPT was also shown in one trial (IFM99-06) to be superior to tandem transplant with reduced intensity melphalan conditioning (100 mg/m² x 2).⁸⁶
- Increased toxicity (DVT/pulmonary embolism 12% versus 4% with MP) and higher rates of neutropenia have been reported with MPT therapy.

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

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

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

Summary:

- CYBOR-D, VMP, and lenalidomide* plus dexamethasone (given until disease progression) are suitable options for newly diagnosed, transplant ineligible myeloma patients. However, lenalidomide is currently not approved for initial therapy
- Therefore, CYBORD for 9-12 cycles is the recommended therapy for newly diagnosed, transplant ineligible patients. Alternatively, patients may be treated with VMP for 9 cycles. Following initial therapy, all patients should receive maintenance with bortezomib 1.3 mg/m² every 2 weeks for 2 years
- Bortezomib based therapy is preferred over lenalidomide based therapy for patients with 17p deleted myeloma.

	<div style="text-align: center;"> <p>Pamidronate (30-90mg) or zoledronate (4mg) IV monthly for 2 years</p> <p>Transplant Ineligible</p> <p>CyBORd (9-12 cycles) or Lenalidomide* (25mg orally daily for 21/28 days) and Dexamethasone (40mg weekly until progression)</p> <p>Bortezomib 1.3mg/m² every 2 weeks for 2 years</p> <p>*CURRENTLY NOT FUNDED for FIRST LINE USE in ALBERTA</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px; text-align: center;"> <p>*This is an evidence based recommendation. Lenalidomide is currently NOT funded for front line use in ALBERTA</p> </div>
<p>Chen et al., 2013 [3]</p> <p>Lenalidomide in multiple myeloma - a practice guideline</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Does lenalidomide (alone or in combination with other therapies) improve outcomes in patients with previously untreated multiple myeloma (including smoldering and symptomatic patients, and candidates or non-candidates for transplant) compared with non-lenalidomide-containing treatments? • Which multiple myeloma patients, both previously untreated and relapsed or refractory, are more or less likely to benefit from treatment with lenalidomide? • Are outcomes in myeloma patients improved with the use of lenalidomide as maintenance or consolidation treatment (after transplant and non-transplant treatments) compared with either non-lenalidomide-containing treatment or no maintenance or consolidation treatment? <p>Methodik</p> <p>The literature was systematically searched using electronic databases (MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library; meeting proceedings of the American Society of Hematology, the American Society of Clinical Oncology, and the International Myeloma Workshops), relevant Web sites such as CancerGuidelines.ca, the U.S. National Guideline Clearinghouse, the Canadian Medical Association Infobase, the Physician Data Query database, and the American College of Physicians Journal Club; and reference lists of included articles (January 2000 to February 2012)</p> <p>The Hematology dsg developed draft recommendations based both on consensus and on evidence from the systematic review.</p> <p>Internal and External Review: Before submission of the draft report for external review, the systematic review and practice guideline were reviewed by the PEBC</p>

Report Approval Panel.

LoE/GoR: k.A.

Sonstige methodische Hinweise: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie (fehlende Informationen zur Bewertung, Klassifizierung und der konkreten Verknüpfung von Empfehlungen mit der zugrundeliegenden Evidenz) und wird daher als ergänzende Quelle aufgeführt.

Question 1—Previously Untreated Patients

Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma:

- Single-Agent Lenalidomide: Lenalidomide alone cannot be recommended for standard use in this setting.
- Lenalidomide and Dexamethasone: The combination of lenalidomide and dexamethasone is an acceptable first-line treatment option for myeloma. (...)
- Other Lenalidomide Combinations: No other combinations can be recommended.

Key Evidence → Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma: No RCTs comparing lenalidomide alone with a non-lenalidomide regimen for first-line therapy both in candidates and in non-candidates for transplant were located. The study by Zonder *et al.*⁹ showed an improved median 1-year PFS (78% vs. 52%, $p = 0.002$) and improved OS (77% vs. 48%, $p < 0.0001$) in patients receiving lenalidomide plus dexamethasone compared with placebo plus dexamethasone. Rajkumar *et al.*¹⁰ demonstrated a longer median PFS for lenalidomide plus low-dose dexamethasone than for lenalidomide plus high-dose dexamethasone (25.3 months vs. 19.1 months, $p = 0.026$), with an improved safety profile (grade 3 or greater adverse events: $p = 0.02$ for neutropenia, $p = 0.0003$ for DVT, and $p = 0.04$ for infections) in favour of the low-dose dexamethasone arm. No RCTs of lenalidomide in combination with other agents in this setting were identified.

Quellen:

9. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood* 2010;116:5838–41.

10. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.

Qualifying Statements: The Zonder and Rajkumar studies have limitations: Both studies were stopped early because of observed benefit, and the Rajkumar study used overall response rate as a primary outcome. In the Rajkumar study, the improved safety profile and lower rate of early deaths with low-dose dexamethasone has led to widespread adoption of that approach. From a safety perspective, the Hematology DSG endorses it. It should be noted, however, that compared with low-dose dexamethasone, high-dose dexamethasone, although more toxic, was associated with higher response rates. Therefore, in select patient populations with acute myeloma-related complications, benefit might still be obtained from the robust efficacy of high-dose dexamethasone.

Question 3—Subgroups Most Likely to Benefit

Which multiple myeloma patients, both previously untreated and relapsed or refractory, are more or less likely to benefit from treatment with lenalidomide?

- For patients with untreated myeloma, the evidence is insufficient to recommend lenalidomide in specific patient subgroups. When lenalidomide is combined with dexamethasone, the use of low-dose rather than high-dose dexamethasone may be preferable from a safety perspective, regardless of age.

Question 4—Maintenance or Consolidation Treatment

Are outcomes in myeloma patients improved with the use of lenalidomide as maintenance or consolidation treatment (after transplant and non-transplant treatments) compared with either non-lenalidomide-containing treatment or no maintenance or consolidation treatment?

- Candidates for Transplant: In the absence of a final full publication of supporting trials in the post-transplant setting (currently published as conference abstracts), the Hematology DSG recommends that lenalidomide maintenance at 10–15 mg daily continuously until progression is a reasonable option.

Key Evidence: In three companion abstract publications, a significant improvement in PFS ($p < 0.0001$) was reported with maintenance compared with no maintenance after transplant. In addition, an ongoing randomized study, presented in preliminary form, strongly supported the benefit of post-transplant maintenance, with an OS advantage. The median TTP was 43.6 months compared with 21.5 months, and PFS was also favourable for the lenalidomide group (HR: 0.43; one-sided unadjusted $p < 0.0001$). These combined data provide emerging support for the use of lenalidomide maintenance post transplant, which the Hematology dsg considers a reasonable post-transplant option.

Qualifying Statements: The Palumbo, Attal, and McCarthy maintenance trials were recently published in full, but were not captured within our search cut-off dates. Therefore all recommendations in the present guidelines are based on ongoing trial data available at the time of the literature search. Data from the study by Attal *et al.* is based on a final analysis of the completed data, but presented in abstract form. That study was stopped early for benefit. Data from the study by McCarthy *et al.* is based on an interim analysis that had already shown OS benefit. Although the abstract data are adequately compelling for the Hematology DSG to recommend maintenance in post-transplant patients, evaluation of the full publications with further maturation is required before full recommendations can be made.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 26.03.2018

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees
#2	(multiple or "plasma cell"):ti,ab,kw and (myeloma or myelomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	(kahler* next disease):ti,ab,kw or (Myelomatosis or Myelomatoses):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#1 or #2 or #3
#5	#4 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 26.03.2018

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[Title/Abstract] OR "Plasma Cell"[Title/Abstract])
3	(myeloma[Title/Abstract] OR myelomas[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	((kahler*[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract])) OR (Myelomatosis[Title/Abstract] OR Myelomatoses[Title/Abstract])
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
8	(#6) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
9	(#7 OR #8)
10	(#9) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.03.2018

#	Suchfrage
---	-----------

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[Title/Abstract]) OR "Plasma Cell"[Title/Abstract])
3	(myeloma[Title/Abstract]) OR myelomas[Title/Abstract]
4	#2 AND #3
5	((kahler*[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract])) OR (Myelomatosis[Title/Abstract] OR Myelomatoses[Title/Abstract])
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
8	(#7) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Literatur

1. **Al-Ani F, Louzada M.** Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review. *Eur J Haematol* 2017;99(6):479-488.
2. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Multiple Myeloma [online]. Edmonton (CAN): Cancer Control Alberta; 2015. [Zugriff: 22.03.2018]. (Clinical Practice Guideline; Band LYHE-003). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe003-multi-myeloma.pdf>.
3. **Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M.** Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline. *Curr Oncol* 2013;20(2):e136-149.
4. **Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wasch R, Morgan G, et al.** European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99(2):232-242.
5. **Gao M, Gao L, Yang G, Tao Y, Tompkins VS, Wu X, et al.** Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(6):3073-3080.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom vom 19. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 22.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2840/2017-01-19_KHMe-RL_Stammzelltransplantation-Multiples-Myelom_BAnz.pdf.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom – Update; Rapid Report; Auftrag N14-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 22.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 293). URL: https://www.iqwig.de/download/N14-03_Rapid-Report_Stammzelltransplantation-bei-Multiplem-Myelom-Update....pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom; Abschlussbericht; Auftrag N05-03C [online]. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 22.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 94). URL: https://www.iqwig.de/download/N05-03C_Abschlussbericht_Stammzelltransplantation_bei_Multiplem_Myelom.pdf.
9. **Kouroukis TC, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC.** Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations. *Curr Oncol* 2014;21(4):e573-603.
10. **Leiba M, Kedmi M, Duek A, Freidman T, Weiss M, Leiba R, et al.** Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2014;166(5):702-710.
11. **Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, et al.** Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a

- network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2017;10:121-128.
12. **Liu X, He CK, Meng X, He L, Li K, Liang Q, et al.** Bortezomib-based vs non-bortezomib-based post-transplantation treatment in multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2015;8:1459-1469.
 13. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple Myeloma: NCCN Evidence Blocks; Version 04.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 22.03.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma_blocks.pdf.
 14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Myeloma: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 22.03.2018]. (NICE guideline; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-pdf-1837394042821>.
 15. **Qiao SK, Guo XN, Ren JH, Ren HY.** Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(9):1215-1222.
 16. **Yang B, Yu RL, Chi XH, Lu XC.** Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(5):e64354.
 17. **Zeng ZH, Chen JF, Li YX, Zhang R, Xiao LF, Meng XY.** Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res* 2017;9:287-298.