



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Daratumumab

Vom 20. August 2020

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	20
4. Verfahrensablauf .....	20
5. Beschluss .....	22
6. Anhang.....	32
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	32
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>39</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	39
2. Bewertungsentscheidung .....	39
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
2.2 Nutzenbewertung .....	39
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	39
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	39
2.2.4 Therapiekosten.....	39
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>40</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	46
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	47
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	47
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49
5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	49
5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	80

5.3	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	86
5.4	Stellungnahme der Oncopeptides AB (publ).....	95
5.5	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	101
5.6	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH .....	112
5.7	Stellungnahme der Celgene GmbH.....	116
5.8	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	122
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) .....	131
5.10	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	150
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>154</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	154
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	174

## **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 19. November 2019 hat Daratumumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 8. Oktober 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 22. November 2019 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Februar 2020 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

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

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

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

---

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

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

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

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

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

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

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind grundsätzlich die Chemotherapeutika Bendamustin, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan und Vincristin, der Proteasom-Inhibitor Bortezomib, die Immunmodulatoren Lenalidomid und Thalidomid, der CD-38 Antikörper Daratumumab, das Immunstimulanz Interferon alfa-2b sowie die Glucocorticoide Dexamethason, Prednisolon und Prednison zugelassen. Die Zulassungen sind dabei teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden.
- zu 2. Gemäß Anwendungsgebiet sind die Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Daratumumab, Beschluss vom 22. März 2019
- zu 4. Aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht eine allgemeine Empfehlung für Kombinationstherapien hervor, die einen Immunmodulator oder Proteasominhibitor (Bortezomib) enthalten. Diesbezüglich kommen nach Zulassungsstatus die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Dexamethason sowie die Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason in

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

Darüber hinaus stellt die Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison eine relativ neue Therapieoption dar. Mit Beschluss vom 22. März 2019 stellte der G-BA für diese Kombinationstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes fest. Es lag ein statistisch signifikanter, vom Ausmaß beträchtlicher Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben und ein geringfügiger Vorteil für einen Endpunkt der Kategorie Morbidität vor. In der Lebensqualität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Hinsichtlich der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Vor- und Nachteile.

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

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

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

Begründung:

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

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

Eingeschlossen wurden Patienten, welche für eine Hochdosismethotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) zu Studieneinschluss nicht infrage kamen. Um entsprechend als nicht geeignet eingestuft zu werden, mussten die Patienten mindestens 65 Jahre alt sein oder, wenn sie jünger als 65 Jahre waren, entsprechende Komorbiditäten aufweisen. Diese Operationalisierung war zum Zeitpunkt der Studienplanung geeignet, um die Nicht-Eignung für eine ASZT abzubilden. Seitdem haben sich jedoch die Kriterien zur Beurteilung der (Nicht-)Eignung für eine ASZT geändert. Gegenüber dem chronologischen Alter hat das biologische Alter an Bedeutung gewonnen. Demgemäß wird die Eignung für eine ASZT patientenindividuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten und der Organfunktionen eingeschätzt. Vor diesem Hintergrund wurden innerhalb des Zulassungsverfahrens *post hoc* Teilpopulationen zur Einschätzung der ASZT-(Nicht-)Eignung gebildet auf Basis des Alters, der Komorbiditäten und des ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status).

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

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

Die Studie MAIA ist noch laufend. Es liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem Datenschnitt vom 24. September 2018 handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse zum primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben. Der 2. Datenschnitt vom 10. Juni 2019 wurde von der EMA angefordert. Aufgrund des längeren Beobachtungszeitraumes wird dieser für die Nutzenbewertung herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ist dieses Ereignis bei 85 Patienten (23,1 %) und unter Lenalidomid + Dexamethason bei 103 Patienten (27,9 %) aufgetreten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason nicht belegt.

#### Morbidität

##### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie MAIA dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder des Todes. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen vor. Unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hatten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes 120 Patienten (32,6 %) ein Ereignis erlitten gegenüber 171 Patienten (46,3 %) unter Lenalidomid + Dexamethason.

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

##### *Symptomatik*

Die Krankheitssymptomatik wurde anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der beiden Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“. Für die Symptomskala „Schmerzen“ betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 35,0 Monate im Prüfarm gegenüber 18,0 Monaten im Kontrollarm. In Bezug auf die Symptomskala

„Dyspnoe“ lag die mediane Zeit bis zu Verschlechterung bei 27,2 Monaten im Prüfarm gegenüber 15,7 Monaten im Kontrollarm.

In den Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zum Einsatz von Opioiden in der Studie MAIA nachgereicht. Daraus ist zu entnehmen, dass bereits zu Studienbeginn 51 % der Patienten mit Opioiden therapiert worden sind, welche sich im Laufe der Studie auf 70 % der Patienten erhöhen. Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen wird der Vorteil hinsichtlich des Symptoms Schmerz als relevanter Vorteil gewertet.

Insgesamt liegt somit ein Vorteil unter der Daratumumab-Dreifachkombination hinsichtlich der Symptomatik vor.

#### *Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS*

Der Gesundheitszustand wird in der MAIA-Studie mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor.

In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde.

Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen.

In den standardisierten Mittelwertdifferenzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination. Das 95% Konfidenzintervall des Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich für die standardisierten Mittelwertdifferenzen nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten 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 den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor.

#### Lebensqualität

##### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert als Zeit bis zur

Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der beiden Funktionsskalen „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“.

In den Funktionsskalen „globaler Gesundheitsstatus“, „Rollenfunktion“, „emotionale Funktion“ und „kognitive Funktion“ zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt somit insgesamt ein Vorteil für die Daratumumab-Kombinationstherapie im Bereich der Skalen „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“ vor.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt*

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

In beiden Studienarmen erlitt nahezu jeder Patient ein unerwünschtes Ereignis (Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason: 100 %; Lenalidomid + Dexamethason: 99,2 %).

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Bereich der schweren unerwünschten Ereignisse zwischen den beiden Studienarmen.

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Dreifachkombination vor. Im Prüfarm erlitten 336 Patienten (92,3 %) und im Vergleichsarm 315 Patienten (86,3 %) ein schweres UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ).

#### *Abbruch wegen UEs*

In Bezug auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zusätzliche Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs dargelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Operationalisierung als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente herangezogen.

Diesbezüglich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

#### *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

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

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

## Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegen aus der Studie MAIA Daten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich der Mortalität liegt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Daratumumab-Dreifachkombination vor.

Im Bereich der Morbidität zeigt sich ein Vorteil unter Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte Schmerz und Dyspnoe. Insbesondere der Vorteil in Bezug auf den Endpunkt Schmerz wird als klinisch relevanter Vorteil gewertet. In Bezug auf den Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS lässt sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen mit hinreichender Sicherheit ableiten.

In der Kategorie Lebensqualität ergeben sich Vorteile in Bezug auf die körperliche Funktion und die soziale Funktion.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor in dem Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). In Bezug auf schwerwiegende UEs und Abbrüchen wegen UEs (Abbruch  $\geq 1$  Komponente) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

In der Gesamtschau stehen sich Vorteile in der Symptomatik und der Lebensqualität Nachteilen in den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) gegenüber. Die Nachteile hinsichtlich der schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) werden als moderate Nachteile gewertet. Die nachteiligen Effekte stellen vorliegend nicht die positiven, relevanten Effekte insbesondere im Symptom Schmerz in Frage.

Insgesamt wird somit für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

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

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid 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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

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

Der pharmazeutische Unternehmer stellte Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MAIA vor, in welcher Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen wird.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt kein Vor- oder Nachteil vor. In Bezug auf die Krankheitssymptomatik liegt insbesondere ein Vorteil zu dem Symptom Schmerzen und darüber hinaus hinsichtlich des Symptoms Dyspnoe vor. Vornehmlich in Bezug auf den Endpunkt Schmerzen wird der Vorteil als klinisch relevant erachtet. Vorteile bestehen auch im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche Funktion und soziale Funktion). Im Bereich der Nebenwirkungen liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor.

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

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

## **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 Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer berechnet neben den Patienten, welche für eine ASZT nicht infrage kommen, auch jene, welche für eine ASZT infrage kommen, und gleicht diese Daten mit der Anzahl an Ersttransplantationen im Deutschen Stammzellregister ab. Da diese in einer ähnlichen Größenordnung liegen, ist anzunehmen, dass auch die Anzahl der Patienten, welche nicht für eine ASZT geeignet sind, in einer plausiblen Größenordnung liegen, auch wenn die Herleitung der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet ist.

### 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: 7. Mai 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplen Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und 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: 15. Juli 2020).

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

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr
Daratumumab	28-Tage-Zyklus: Woche 1 – 8: alle 7 Tage, Woche 9 – 24: alle 14 Tage; ab Woche 25: alle 28 Tage	13	1 – 4	23
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28- Tage-Zyklus	13	21	273
Dexamethason <sup>3</sup>	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28 - Tage Zyklus (als Prämedikation an den Tagen der Daratumumab-Gabe	13	0 – 3	29
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison</b>				
Daratumumab	42-Tage-Zyklus: Woche 1 – 6: 1x alle 7 Tage, Woche 7 - 54: 1x alle 21 Tage; ab Woche 55 alle 28 Tage	8,7	2 – 6	21,4
Bortezomib	2 x innerhalb von 7 Tagen in den Wochen 1, 2, 4, 5 des ersten 42-Tage-Zyklus Anschließend je Zyklus: 1x alle 7 Tage in den Wochen 1, 2, 4, 5	8,7	Zyklus 1: 8  anschließend: 4	38,8
Melphalan	Tag 1 – 4 der 42- Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 2 – 4 der 42- Tage-Zyklen	8,7	3	26,1
<b>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison</b>				

<sup>3</sup> An den Tagen der DARZALEX-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Bortezomib	42-Tage-Zyklus: Zyklen 1 – 4 jeweils 8 Anwendungen; Zyklen 5 – 9 jeweils 4 Anwendungen	8,7	4 – 8	50,8
Melphalan	Tag 1 – 4 der 42- Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 der 42- Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
<b>Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>				
<b>Induktion</b>				
Bortezomib	an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21- Tage-Zyklus	8	4	32
Lenalidomid	Tag 1 – 14 eines 21- Tage-Zyklus	8	14	112
Dexamethason	An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	8	8	64
<b>Folgebehandlung</b>				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28- Tage-Zyklus	7	21	147
Dexamethason	an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28- Tage-Zyklus	7	4	28
<b>Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison</b>				
Thalidomid	Tag 1 – 42 eines 42- Tage-Zyklus	8,7	42	365
Melphalan	Tag 1 – 4 eines 42- Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 eines 42- Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28- Tage-Zyklus	13	21	273

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Dexamethason	Tage 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab	16 mg/kg = 1.232 mg	1.232 mg	1 x 1.800 mg	23	23 x 1.800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	40 mg	29	29 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	1 x 1.800 mg	22	22 x 1.800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,5 mg	1 x 2,5 mg	38,8	38,8 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m <sup>2</sup>	17,1 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	114 mg	2 x 50 mg + 1 x 20 mg	26,1	52,2 x 50 mg + 26,1 x 20 mg
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,5mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m <sup>2</sup>	17,1 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	114 mg	2 x 50 mg + 1 x 20 mg	34,8	69,6 x 50 mg + 34,8 x 20 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Induktion					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	112	112 x 25 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64	64 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Folgebehandlung					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	147	147 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	28	28 x 40 mg
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	200mg	200mg	4 x 50 mg	365	1.460 x 50 mg
Melphalan	0,25 mg/kg	19,25 mg	10 x 2 mg	34,8	348 x 2 mg
Prednison	2 mg/kg	154mg	3 x 50 mg	34,8	104,4 x 50 mg
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg

### Kosten:

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

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab 1.800 mg	1 ILO	6.145,56 €	1,77 €	356,77 €	5.787,02 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8.080,51 €	1,77 €	472,83 €	7.605,91 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason 40 mg <sup>4</sup>	50 TAB	183,02 €	1,77 €	0,00 €	181,25 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bortezomib	1 PIJ	1.116,94 €	1,77 €	53,85 €	1061,32 €
Daratumumab 1.800 mg	1 ILO	6.145,56 €	1,77 €	356,77 €	5.787,02 €
Dexamethason 40 mg <sup>4</sup>	50 TAB	183,02 €	1,77 €	0,00 €	181,25 €
Dexamethason 20 mg <sup>4</sup>	50 TAB	115,62 €	1,77 €	0,00 €	113,85 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8.080,51 €	1,77 €	472,83 €	7.605,91 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	158,65 €	1,77 €	72,45 €	84,43 €
Prednison 20 mg <sup>4</sup>	100 TAB	28,28 €	1,77 €	1,42 €	25,09 €
Prednison 50 mg <sup>4</sup>	50 TAB	66,07 €	1,77 €	4,49 €	59,81 €
Thalidomid 50 mg	28 HKP	500,64 €	1,77 €	28,75 €	470,12 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2020

#### 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.

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

<sup>4</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)							
Dexamethason 40 mg i.v. <sup>4</sup>	1 x 40 mg ILO	27,27 €	1,77 €	1,34 €	24,16 €	23	555,68 €
Paracetamol 500 – 1.000 mg <sup>4</sup>	20 x 500 mg TAB	1,46 €	0,07 €	0,06 €	1,33 €	23	1,53 € – 3,10 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,15 €	1,77 €	1,92 €	14,46 €	23	133,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)							
Dexamethason 20 mg i.v. <sup>4</sup>	5 x 4 mg ILO	13,63 €	1,77 €	0,23 €	11,63 €	22	255,86 €
Paracetamol 500 – 1.000 mg <sup>4</sup>	20 x 500 mg TAB	1,46 €	0,07 €	0,06 €	1,33 €	22	1,46 € – 2,93 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,15 €	1,77 €	1,92 €	14,46 €	22	127,25 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge

auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### 3. 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Februar 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Daratumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Juni 2020 statt.

Mit Schreiben vom 23. Juni 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. Juli 2020 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 28. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30.06.2020; 14.07.2020; 21.07.2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 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 3. September 2020 (BAnz AT 25.09.2020 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 22. März 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## Daratumumab

Beschluss vom: 20. August 2020  
In Kraft getreten am: 20. August 2020  
BAnz AT 08.10.2020 B4

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

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

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

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

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>5</sup>**

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

Studie MAIA:

Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Gesamtpopulation

---

<sup>5</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-14) und dem Addendum (A20-49) sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	368	n. e.  85 (23,1)	369	n. e. [47,3; n. e.] 103 (27,9)	0,78 [0,58; 1,04] 0,089

## Morbidität

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>b</sup></b>					
	368	NA [NA; NA] 120 (32,6)	369	33,84 [28,95; 39,23] 171 (46,3)	0,56 [0,44; 0,71] < 0,0001 AD: n.b.
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (Zeit bis zur Verschlechterung)<sup>c</sup></b>					
Fatigue	368	4,9 [4,7; 7,5] 226 (61,4)	369	4,8 [4,6; 7,5] 218 (59,1)	0,86 [0,71; 1,04] 0,127
Übelkeit und Erbrechen	368	38,0 [26,7; NA] 148 (40,2)	369	30,1 [21,3; NA] 140 (37,9)	0,92 [0,73; 1,16] 0,464
Schmerzen	368	35,0 [27,2; NA] 147 (39,9)	369	18,0 [10,8; 27,3] 162 (43,9)	0,68 [0,54; 0,85] < 0,001 AD: + 17,0 Monate
Dyspnoe	368	27,2 [21,2; 36,2] 168 (45,7)	369	15,7 [10,3; 22,0] 170 (46,1)	0,79 [0,64; 0,99] 0,036
Schlaflosigkeit	368	16,9 [10,2; 28,5] 184 (50,0)	369	16,5 [10,2; 27,8] 166 (45,0)	0,94 [0,76; 1,16] 0,550
Appetitverlust	368	34,4 [27,7; n. b.] 149 (40,5)	369	26,0 [11,5; 32,2] 155 (42,0)	0,80 [0,64; 1,01] 0,059
Obstipation	368	21,7 [10,5; 32,5] 174 (47,3)	369	16,1 [7,7; 26,0] 167 (45,3)	0,86 [0,70; 1,07] 0,181

Diarrhö	368	15,7 [10,3; 16,3] 227 (61,7)	369	10,6 [10,0; 16,0] 196 (53,1)	0,98 [0,81; 1,19] 0,845		
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>							
Zeit bis zur Verschlechterung <sup>d</sup>							
7 Punkte	368	17,4 [10,2; 26,9] 183 (49,7)	369	10,3 [7,5; 17,0] 184 (49,9)	0,83 [0,67; 1,02] 0,076		
10 Punkte	368	22,6 [15,7; 33,0] 173 (47,0)	369	15,7 [9,3; 24,3] 171 (46,3)	0,85 [0,68; 1,05] 0,126		
		Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Zyklus 12 MW [95 %-KI]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Zyklus 12 MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert	
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>							
Mittlere Änderung zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn <sup>e</sup>							
	349	62,6 (22,3)	10,1 [8,1; 12,1]	346	62,7 (21,5)	4,9 [2,8; 7]	5,2 [2,4; 8] < 0,001 Hedges' g: 0,28 [0,13; 0,43]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung)<sup>c</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	368	26,7 [17,5; n. b.] 167 (45,4)	369	21,3 [11,4; 27,7] 160 (43,4)	0,87 [0,70; 1,08] 0,201
körperliche Funktion	368	n. e. [27,8; n. b.] 147 (39,9)	369	21,5 [12,7; 33,5] 158 (42,8)	0,76 [0,61; 0,96] 0,018 AD: n.b.
Rollenfunktion	368	10,2 [7,3; 18,2] 197 (53,5)	369	10,2 [6,8; 15,7] 189 (51,2)	0,90 [0,74; 1,10] 0,301
emotionale Funktion	368	n. e. [32,5; n. b.]	369	28,6 [16,5; 40,5]	0,84 [0,66; 1,06]

		140 (38,0)		138 (37,4)	0,140
kognitive Funktion	368	8,0 [7,4; 15,7] 221 (60,1)	369	10,2 [7,5; 11,6] 193 (52,3)	0,96 [0,79; 1,17] 0,689
soziale Funktion	368	10,7 [7,5; 21,2] 196 (53,3)	369	7,5 [4,8; 10,4] 197 (53,4)	0,81 [0,66; 0,99] 0,038 AD: + 3,2 Monate

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse UEs (ergänzend dargestellt)</b>					
	364	0,03 [n. b.; n. b.] 364 (100)	365	0,2 [0,1; 0,3] 362 (99,2)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</b>					
	364	12,9 [7,6; 16,9] 248 (68,1)	365	9,8 [7,6; 12,7] 247 (67,7)	0,92 [0,77; 1,10] 0,334
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	364	0,7 [0,7; 1,1] 336 (92,3)	365	1,9 [1,6; 2,9] 315 (86,3)	1,35 [1,15; 1,58] < 0,001 AD: -1,2 Monate
<b>Abbruch wegen UEs<sup>f</sup></b>					
	364	n.e. [38,1; n.e.] 137 (37,6)	365	n.e.  109 (29,9)	1,15 [0,89; 1,48] 0,287
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	keine verwertbaren Daten				
Schüttelfrost (PT, UEs)		n. e. 47 (12,9)		n. e. 6 (1,6)	7,87 [3,36; 18,41] < 0,001

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)		4,7 [2,8; 7,4] 248 (68,1)		19,4 [12,7; 31,3] 172 (47,1)	1,78 [1,46; 2,17] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)		n. e. [45,0; n. b.] 130 (35,7)		n. e. 90 (24,7)	1,32 [1,01; 1,74] 0,042
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad $\geq$ 3)		n. e. 17 (4,7)		n. e. 33 (9,0)	0,47 [0,26; 0,85] 0,012
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad $\geq$ 3)		23,8 [12,9; n. b.] 186 (51,1)		n. e. 129 (35,3)	1,63 [1,30; 2,04] < 0,001
Anämie (PT, CTCAE-Grad $\geq$ 3)		n. e. 49 (13,5)		n. e. 75 (20,5)	0,54 [0,38; 0,78] 0,001
<p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>b</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (2. Datenschnitt vom 10.06.2019)</p> <p><sup>c</sup> Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um <math>\geq</math> 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um <math>\geq</math> 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p><sup>d</sup> Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores um die jeweilige Punktzahl</p> <p><sup>e</sup> Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p><sup>f</sup> Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus NA = nicht abschätzbar</p>					

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Funktionsskalen „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den schweren UEs CTCAE-Grad ≥ 3, Vor- und Nachteile im Detail in einzelnen spezifischen UEs
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.            n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

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

ca. 3470 – 3670 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: 7. Mai 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplen Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und 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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

#### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab	133.101,46 €
Lenalidomid	98.876,83 €
Dexamethason	105,13 €
Gesamt:	232.083,42 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	690,24 € – 691,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	
Daratumumab	127.314,44 €
Bortezomib	41.179,22 €
Melphalan	528,87 €
Prednison	68,99 €
Gesamt:	169.091,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	384,57 – 386,04 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Bortezomib	53.915,06 €
Melphalan	528,87 €
Prednison	91,99 €
Gesamt:	54.535,92 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Induktion	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Bortezomib	33.962,24 €
Lenalidomid	40.564,85 €
Dexamethason	145,73 €
Folgebehandlung	
Lenalidomid	53.241,37 €
Dexamethason	101,50 €
Gesamt:	128.015,69 €
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Thalidomid	24.513,40 €
Melphalan	587,63 €
Prednison	124,88 €
Gesamt:	25.225,91 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Lenalidomid	98.876,83 €
Dexamethason	188,50 €
Gesamt:	99.065,33 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Bortezomib (in Kombination mit Daratumumab, Melphalan und Prednison)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 - 8	38,8	3.142,80 €
Bortezomib (in Kombination mit Melphalan und Prednison)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 - 8	50,8	4.114,80 €
Bortezomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	32	2.592 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Daratumumab  
(neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert,  
Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet,  
Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)**

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 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 3. September 2020 (BANz AT 25.09.2020 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 22. März 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Daratumumab**

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

oder

– Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

– Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

– Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

Studie MAIA:

Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Gesamtpopulation

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-14) und dem Addendum (A20-49) sofern nicht anders indiziert.



### Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		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 (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Gesamtüberleben	368	n. e. 85 (23,1)	369	n. e. [47,3; n. e.] 103 (27,9)	0,78 [0,58; 1,04] 0,089

### Morbidität

#### Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>b</sup>

	368	NA [NA; NA] 120 (32,6)	369	33,84 [28,95; 39,23] 171 (46,3)	0,56 [0,44; 0,71] < 0,0001 AD: n. b.
--	-----	---------------------------	-----	---------------------------------------	--

#### EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (Zeit bis zur Verschlechterung)<sup>c</sup>

Fatigue	368	4,9 [4,7; 7,5] 226 (61,4)	369	4,8 [4,6; 7,5] 218 (59,1)	0,86 [0,71; 1,04] 0,127
Übelkeit und Erbrechen	368	38,0 [26,7; NA] 148 (40,2)	369	30,1 [21,3; NA] 140 (37,9)	0,92 [0,73; 1,16] 0,464
Schmerzen	368	35,0 [27,2; NA] 147 (39,9)	369	18,0 [10,8; 27,3] 162 (43,9)	0,68 [0,54; 0,85] < 0,001 AD: + 17,0 Monate
Dyspnoe	368	27,2 [21,2; 36,2] 168 (45,7)	369	15,7 [10,3; 22,0] 170 (46,1)	0,79 [0,64; 0,99] 0,036
Schlaflosigkeit	368	16,9 [10,2; 28,5] 184 (50,0)	369	16,5 [10,2; 27,8] 166 (45,0)	0,94 [0,76; 1,16] 0,550
Appetitverlust	368	34,4 [27,7; n. b.] 149 (40,5)	369	26,0 [11,5; 32,2] 155 (42,0)	0,80 [0,64; 1,01] 0,059
Obstipation	368	21,7 [10,5; 32,5] 174 (47,3)	369	16,1 [7,7; 26,0] 167 (45,3)	0,86 [0,70; 1,07] 0,181
Diarrhö	368	15,7 [10,3; 16,3] 227 (61,7)	369	10,6 [10,0; 16,0] 196 (53,1)	0,98 [0,81; 1,19] 0,845

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

##### Zeit bis zur Verschlechterung<sup>d</sup>

7 Punkte	368	17,4 [10,2; 26,9] 183 (49,7)	369	10,3 [7,5; 17,0] 184 (49,9)	0,83 [0,67; 1,02] 0,076
10 Punkte	368	22,6 [15,7; 33,0] 173 (47,0)	369	15,7 [9,3; 24,3] 171 (46,3)	0,85 [0,68; 1,05] 0,126

	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Zyklus 12 MW [95 %-KI]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Zyklus 12 MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
--	-----------------------------	------------------------------------	-----------------------------	------------------------------------	---------------------

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

##### Mittlere Änderung zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn<sup>e</sup>

	349	62,6 (22,3)	10,1 [8,1; 12,1]	346	62,7 (21,5)	4,9 [2,8; 7]	5,2 [-2,4; 8] < 0,001 Hedges' g: 0,28 [0,13; 0,43]
--	-----	-------------	------------------	-----	-------------	--------------	---



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	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 (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung) <sup>c</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	368	26,7 [17,5; n. b.] 167 (45,4)	369	21,3 [11,4; 27,7] 160 (43,4)	0,87 [0,70; 1,08] 0,201
körperliche Funktion	368	n. e. [27,8; n. b.] 147 (39,9)	369	21,5 [12,7; 33,5] 158 (42,8)	0,76 [0,61; 0,96] 0,018 AD: n. b.
Rollenfunktion	368	10,2 [7,3; 18,2] 197 (53,5)	369	10,2 [6,8; 15,7] 189 (51,2)	0,90 [0,74; 1,10] 0,301
emotionale Funktion	368	n. e. [32,5; n. b.] 140 (38,0)	369	28,6 [16,5; 40,5] 138 (37,4)	0,84 [0,66; 1,06] 0,140
kognitive Funktion	368	8,0 [7,4; 15,7] 221 (60,1)	369	10,2 [7,5; 11,6] 193 (52,3)	0,96 [0,79; 1,17] 0,689
soziale Funktion	368	10,7 [7,5; 21,2] 196 (53,3)	369	7,5 [4,8; 10,4] 197 (53,4)	0,81 [0,66; 0,99] 0,038 AD: + 3,2 Monate

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		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 (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>

Unerwünschte Ereignisse UEs (ergänzend dargestellt)

	364	0,03 [n. b.; n. b.] 364 (100)	365	0,2 [0,1; 0,3] 362 (99,2)	–
--	-----	----------------------------------	-----	------------------------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

	364	12,9 [7,6; 16,9] 248 (68,1)	365	9,8 [7,6; 12,7] 247 (67,7)	0,92 [0,77; 1,10] 0,334
--	-----	--------------------------------	-----	-------------------------------	----------------------------

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

	364	0,7 [0,7; 1,1] 336 (92,3)	365	1,9 [1,6; 2,9] 315 (86,3)	1,35 [1,15; 1,58] < 0,001 AD: –1,2 Monate
--	-----	------------------------------	-----	------------------------------	---

Abbruch wegen UEs<sup>f</sup>

	364	n. e. [38,1; n. e.] 137 (37,6)	365	n. e. 109 (29,9)	1,15 [0,89; 1,48] 0,287
--	-----	-----------------------------------	-----	---------------------	----------------------------

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	keine verwertbaren Daten				
Schüttelfrost (PT, UEs)		n. e. 47 (12,9)		n. e. 6 (1,6)	7,87 [3,36; 18,41] < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)		4,7 [2,8; 7,4] 248 (68,1)		19,4 [12,7; 31,3] 172 (47,1)	1,78 [1,46; 2,17] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)		n. e. [45,0; n. b.] 130 (35,7)		n. e. 90 (24,7)	1,32 [1,01; 1,74] 0,042



Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		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 (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad $\geq$ 3)		n. e. 17 (4,7)		n. e. 33 (9,0)	0,47 [0,26; 0,85] 0,012
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad $\geq$ 3)		23,8 [12,9; n. b.] 186 (51,1)		n. e. 129 (35,3)	1,63 [1,30; 2,04] < 0,001
Anämie (PT, CTCAE-Grad $\geq$ 3)		n. e. 49 (13,5)		n. e. 75 (20,5)	0,54 [0,38; 0,78] 0,001

- a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.  
b: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (zweiter Datenschnitt vom 10. Juni 2019).  
c: Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um  $\geq$  10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um  $\geq$  10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert.  
d: Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores um die jeweilige Punktzahl.  
e: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.  
f: Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus; NA = nicht abschätzbar

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Funktionsskalen „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den schweren UEs CTCAE-Grad $\geq$ 3, Vor- und Nachteile im Detail in einzelnen spezifischen UEs

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor  
n. b.: nicht bewertbar

- Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind  
ca. 3 470 bis 3 670 Patienten
- 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2020):  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf)  
Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.  
Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung 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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab	133 101,46 €
Lenalidomid	98 876,83 €
Dexamethason	105,13 €
Gesamt:	232 083,42 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	690,24 € – 691,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	
Daratumumab	127 314,44 €
Bortezomib	41 179,22 €
Melphalan	528,87 €
Prednison	68,99 €
Gesamt:	169 091,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	384,57 € – 386,04 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Bortezomib	53 915,06 €
Melphalan	528,87 €
Prednison	91,99 €
Gesamt:	54 535,92 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Induktion	
Bortezomib	33 962,24 €
Lenalidomid	40 564,85 €
Dexamethason	145,73 €
Folgebehandlung	
Lenalidomid	53 241,37 €
Dexamethason	101,50 €
Gesamt:	128 015,69 €
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Thalidomid	24 513,40 €
Melphalan	587,63 €
Prednison	124,88 €
Gesamt:	25 225,91 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Lenalidomid	98 876,83 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Dexamethason	188,50 €
Gesamt:	99 065,33 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Bortezomib (in Kombination mit Daratumumab, Melphalan und Prednison)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 – 8	38,8	3 142,80 €
Bortezomib (in Kombination mit Melphalan und Prednison)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 – 8	50,8	4 114,80 €
Bortezomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	32	2 592 €

### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Februar 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Daratumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 16. Juli 2020 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

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

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

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

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

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

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

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

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

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

Nach der regulären Anmeldung zur mündlichen Anhörung ist eine Online-Registrierung zur Teilnahme an der Videokonferenz erforderlich. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung und Online-Registrierung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521)

#### **Modul 1**

(PDF 449.68 kB)

#### **Modul 2**

(PDF 424.47 kB)

#### **Modul 3A**

(PDF 1.01 MB)

#### **Modul 3B**

(PDF 1.12 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/>

15.05.2020 - Seite 1 von 4

#### **Modul 4A**

(PDF 57.73 MB)

#### **Modul 4B**

(PDF 10.32 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(PDF 1.30 MB)

#### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daratumumab (Darzalex®)

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason:

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

Stand der Information: Juni 2019

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

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2020 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1.38 MB)

### Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2020
  - Mündliche Anhörung: 23.06.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2020 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155.50 kB)

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Daratumumab - 2020-02-15-D-521*). 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 23.06.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2020 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: Anfang August 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/>

15.05.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnosti

Verfahren vom 01.05.2017 (Verfahren eingestellt)

Verfahren vom 15.08.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.02.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

**Letzte Änderungen** | **als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.06.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	05.06.2020
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	03.06.2020
Amgen GmbH	04.06.2020
Oncopeptides AB (publ)	04.06.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	05.06.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	05.06.2020
Celgene GmbH	05.06.2020
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	05.06.2020
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	04.06.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), Germa-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	05.06.2020

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Janssen-Cilag GmbH</b>						
Drießen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Huschens, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Potthoff, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sindern, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Jansen, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Nouvertné, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Amgen GmbH</b>						
Lebioda, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lechner, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Oncopeptides AB (publ)</b>						
Harlin, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Hofstetter-Springauf, Fr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Barbus, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Klee, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Kaskel, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Ullraum, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Celgene GmbH						
Hliscs, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rieder, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Ehmer, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kurucz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), Germa-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)						
Weisel, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Scheid, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Knop, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH**

Datum	05.06.2020
Stellungnahme zu	Daratumumab, Darzalex®, Vorgang 2020-02-15-D-521
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 Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 13. Mai 2020 zu Daratumumab (Handelsname Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (Vorgang 2020-02-15-D-521).</p> <p>Janssen wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird jeweils auf die Kommentierungen zu den spezifischen Aspekten verwiesen.</p>
<p><b>1. <u>Unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führen</u></b></p> <p>Das IQWiG vertritt in seiner Nutzenbewertung die Meinung, dass die von Janssen vorgelegten Analysen zu den UE, die zum Therapieabbruch führen, keine interpretierbaren und somit für die Nutzenbewertung verwertbaren Aussagen darstellen.</p> <p>Janssen erläutert in dieser Stellungnahme, warum die vorgelegten Analysen für die Nutzenbewertung verwertbar sind und legt weitere Analysen dazu vor.</p>	
<p><b>2. <u>EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Schmerz</u></b></p> <p>Das IQWiG ist der Auffassung, dass es sich bei den mittels des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 gemessenen Schmerzen in Form des Schmerzwertes um ein nicht schweres / nicht schwerwiegendes Symptom handelt.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In dieser Stellungnahme liefert Janssen weitere inhaltliche Gründe, dass es sich um ein schweres / schwerwiegendes Symptom handelt.	
Weiterhin wird noch zu folgenden Themen Stellung genommen: <b>3. <u>Bewertung der Ergebnisse in den Nutzenkategorien</u></b> <b>4. <u>PT Anämie</u></b> <b>5. <u>ASCT-Population</u></b> <b>6. <u>Metaanalyse</u></b>	

## 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. 34 Z. 30  S. 35 Z. 8  S. 35 Z. 19	<p><b>1. Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.</i></p> <p>...</p> <p><i>Patientinnen und Patienten, die eine einzelne Komponente des jeweiligen Therapieschemas abbrechen, konnten gemäß Studienprotokoll die Behandlung mit den übrigen Komponenten fortführen. Im Vergleichsarm ist eine Weiterbehandlung mit Dexamethason als Monotherapie nach Abbruch von Lenalidomid im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht vorgesehen und unzureichend.</i></p> <p>...</p> <p><i>Somit ist in der vorliegenden Situation, bei der im Vergleichsarm, nicht aber im Interventionsarm, der Abbruch einer Komponente mit dem Abbruch des gesamten Therapieregimes einhergeht, eine Auswertung zum Abbruch des gesamten Therapieregimes nicht sinnvoll interpretierbar.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><b>1.1 Interpretierbarkeit der Auswertung von UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen</b></p>	<p>In Bezug auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zusätzliche Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs dargelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Operationalisierung als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente herangezogen. Diesbezüglich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.</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>Ein Therapieabbruch ist für den Patienten insbesondere relevant, wenn damit der Verlust einer wirksamen Therapie verbunden ist. Daher wird der Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeit der Therapie generell als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Wenn bei Therapieregimen aus mehreren Komponenten das gesamte Regime abgesetzt wird, ist das offensichtlich mit dem Verlust des wirksamen Regimes verbunden, weshalb die Auswertung der UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen, eine im Rahmen der Nutzenbewertung interpretierbare und aussagekräftige Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens darstellt.</p> <p>Auch in Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet des Multiplen Myeloms mit anderen Substanzen (1-3) (Panobinostat, Elotuzumab, Ixazomib) sowie mit Daratumumab (zu den Studien ALCYONE, CASTOR, POLLUX) (4, 5) wurde diese Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens durch den G-BA berücksichtigt und ihre Interpretierbarkeit nicht infrage gestellt. Dies führte in der Nutzenbewertung der Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (ALCYONE D-VMP) bereits zur Ableitung eines Zusatznutzens von IQWiG [6, 7] und G-BA [4] auf der Basis dieses Endpunktes.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine 3-fach-Kombination (D-Rd) im Vergleich zu einer 2-fach-Kombination (Rd) getestet. Protokollgemäß können bei Auftreten von UE alle Komponenten der Regime in beiden Armen abgesetzt bzw. als Monotherapie oder Teil des vorherigen Regimes fortgesetzt werden, wobei Prüfarzte die Entscheidung zum Abbruch einzelner Komponenten unter Berücksichtigung der Schwere des UE sowie des zu erwartenden Wirkverlustes bewerten.</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>Dabei ist die Fortführung einer Monotherapie mit Dexamethason zwar zulassungs- und protokollkonform möglich, kann jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als generell zureichend, sondern nur im Ausnahmefall patientenindividuell sinnvoll angesehen werden. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie MAIA, wie vom IQWiG angemerkt wird, sowie mit den Ergebnissen der vorangegangenen Studien CASTOR und POLLUX.</p> <p><b>1.2 Weitere Auswertungen zum Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führen“</b></p> <p>Zur besseren Interpretierbarkeit der Ergebnisse, die für den Endpunkt <i>Abbruch wegen UE</i> vorliegen, werden weitere Auswertungen präsentiert. Im <b>Anhang A</b> werden in der Tabelle 5 zusätzlich zu den bereits im Dossier dargestellten Auswertungen zu den UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen, Auswertung zu den UE, die zum Abbruch der einzelnen Substanzen Daratumumab, Lenalidomid oder Dexamethason, dem gleichzeitigen Abbruch von Lenalidomid und Dexamethason sowie von mindestens einer Therapiekomponente führen, dargestellt. Die Ergebnisse der zeitadjustierten Analysen zeigen für die Auswertung zu den UE, die zum Abbruch der einzelnen Substanzen Lenalidomid oder Dexamethason sowie von mindestens einer Therapiekomponente führen, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Für die zeitadjustierten Analysen zu den UE, die zum kompletten Therapieabbruch und zum gleichzeitigen Abbruch von Lenalidomid und Dexamethason führen, ergeben sich jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Behandlungsarms mit</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>Daratumumab. Die zeitadjustierten Analysen für UE, die zum Abbruch von Daratumumab führen, sind aufgrund der Tatsache, dass Daratumumab nicht im Kontrollarm gegeben wird, nicht auswertbar. Werden die 36 UE, die im Behandlungsarm mit Daratumumab zum Abbruch von Daratumumab führen, mit den 30 UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen, miteinander verglichen, so zeigt sich, dass nur 6 UE zum alleinigen Abbruch von Daratumumab geführt haben, was für die gute Verträglichkeit der Wirksubstanz Daratumumab spricht.</p> <p>Während in der 3-fach-Kombination D-Rd mit Daratumumab und Lenalidomid zwei auch als Einzelsubstanz wirksame angesehene Komponenten enthalten sind, ist in der 2-fach Kombination Rd nur Lenalidomid als auch einzeln wirksame Substanz vorhanden. Daher ist bei Abbruch allein der Komponente Lenalidomid im Interventionsarm ein geringerer Wirksamkeitsverlust des verbleibenden Regimes zu erwarten als im Kontrollarm. Dass diese Erwartung des Wirksamkeitsverlusts bei der Entscheidung zum Abbruch von Lenalidomid eine Rolle spielt, wird indirekt durch die Studie bestätigt, wie sich aus der folgenden Analyse der Qualität der UE, die zum Abbruch von mindestens einer Therapiekomponente führen, ergibt. Dazu werden die Anteile an leichten UE (CTCAE Grad <math>\leq 2</math>) und schweren UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) ausgewertet, da sie UE unterschiedlicher Qualität darstellen. In Tabelle 1 werden die Anzahl an UE, die zum Abbruch der Teilkomponenten Daratumumab, Lenalidomid, und Dexamethason geführt haben, jeweils für jegliche UE, leichten UE (CTCAE Grad <math>\leq 2</math>) und schweren UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) dargestellt.</p>	

Tabelle 1: Anzahl an Patienten mit einem UE, das zum Abbruch einer Teilkomponente führt

UE, das zum Abbruch führt	Schweregrad der UE		
	Jegliche UE	UE Grad ≤ 2	UE Grad ≥ 3
<b>D-Rd (N=364)</b>			
Komplette Therapie	30 (100 %)	9 (30 %)	21 (70 %)
≥1 Therapiekomponente	137 (100 %)	76 (55 %)	61 (45 %)
Daratumumab	36 (100 %)	10 (28 %)	26 (72 %)
Lenalidomid	93 (100 %)	42(45 %)	51 (55 %)
Dexamethason	133 (100 %)	95 (71 %)	38 (29 %)
<b>Rd (N=365)</b>			
Komplette Therapie	63 (100 %)	11 (13 %)	52 (87 %)
≥1 Therapiekomponente	109 (100 %)	39 (36 %)	70 (64 %)
Lenalidomid	66 (100 %)	12 (18 %)	54 (82 %)
Dexamethason	109 (100 %)	43 (39 %)	66 (61 %)
2. Datenschnitt			

Die Ergebnisse zeigen, dass im Kontrollarm sowohl die Anzahl als auch die Anteile von leichten UE, die zum Abbruch von Lenalidomid oder Dexamethason führen, geringer sind als im Behandlungsarm mit Daratumumab. Der Anteil von leichten UE, die zum Abbruch von Dexamethason führen, ist in den beiden Studienarmen jeweils höher als bei den anderen Therapiekomponenten. Der Anteil an schweren UE überwiegt in der Auswertung von den UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen, in beiden Studienarmen deutlich. In der Auswertung der UE, die zum Abbruch von mindestens einer Therapiekomponente führen, zeigt sich, dass im Kontrollarm mehrheitlich schwere UE zum Abbruch führen, hingegen im Behandlungsarm mit Daratumumab mehrheitlich leichte UE zum Abbruch führen.

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>Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass Prüfarzte bei der 3-fach-Kombination D-Rd Lenalidomid häufiger bei leichten UE abbrechen, da sie weiterhin eine effektive Tumorkontrolle durch Daratumumab und Dexamethason erwarten. Ebenso wird die Annahme gestärkt, dass Prüfarzte Dexamethason häufiger bei leichten UE abbrechen, da der mögliche Wirksamkeitsverlust im Vergleich zu Daratumumab und Lenalidomid als gering eingeschätzt wird. Die Hypothese, dass Prüfarzte im Kontrollarm seltener aufgrund von leichten UE eine Therapiekomponente abbrechen, als im Behandlungsarm mit Daratumumab wird auch gestützt.</p> <p>Insgesamt unterstützt die Analyse die Vermutung, dass sich die Qualität der UE, die zum Abbruch von mindestens einer Therapiekomponente führen, zwischen den Studienarmen und den Therapiekomponenten unterscheiden, da die Prüfarzte bei Abwägung zwischen der erwünschten Aufrechterhaltung der Wirkung der Therapie und der Verträglichkeit unterschiedliche Maßstäbe ansetzen. Die Aussagekraft der Auswertung von UE, die zum Abbruch von mindestens einer Therapiekomponenten führen, wäre somit eingeschränkt und weniger belastbar als die Auswertung zu den UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen.</p> <p><b>1.2 Zusammenfassung</b></p> <p>Die Auswertung der UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen, ist interpretierbar und aussagekräftig im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung, da bei Abbruch der gesamten Therapie in beiden Studienarmen keine wirksame Therapie und somit eine vergleichbare Situation vorliegt.</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>Die Auswertung der UE, die zum Abbruch mindestens einer Therapiekomponente führt, zeigt keinen signifikanten Unterschied. Die Aussagekraft dieser Auswertung ist eingeschränkt, da der Anteil an leichten UE (CTCAE Grad <math>\leq 2</math>) und schweren UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>), die zum Abbruch führen, sich zwischen den Behandlungsarmen und der Teilkomponenten deutlich unterscheiden. Ein derartiger Unterschied ist beim Abbruch aller Therapiekomponenten nicht zu beobachten. Auch mögliche Wirksamkeitserwägungen beim Abbruch einzelner Komponenten spielen hier keine Rolle. Daher ist insbesondere die Auswertung von den UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen, sinnvoll interpretierbar. Die zusätzlich mit der Stellungnahme vorgelegten Analysen widersprechen nicht den bereits im Dossier diskutierten Vorteilen hinsichtlich des Endpunktes <i>Abbruch wegen UE</i>.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt <i>Abbruch wegen UE</i> sind geeignet zur Ableitung des Zusatznutzens und bestätigen einen Zusatznutzen in der Kategorie Nebenwirkungen für den Behandlungsarm mit Daratumumab.</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>S. 37 Z. 19</p> <p>S. 38 Z. 3</p>	<p><b>2. EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Schmerz</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>Die Symptomskalen Schmerz und Dyspnoe des Fragebogens EORTC QLQ-C30 werden als nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome angesehen, da aus dem Dossier des pU nicht hinreichend hervorgeht, dass das Symptom der Patientinnen und Patienten in einem Bereich liegt, der als schwer / schwerwiegend anzusehen wäre.</i></p> <p>...</p> <p><i>Der verwendete Schwellenwert von 66 Punkten basiert auf der Annahme, dass Patientinnen und Patienten, die im Mittel mindestens einen mäßigen Schmerz angeben, schwere / schwer-wiegende Schmerzen haben. Für die Einstufung in ein schwerwiegendes bzw. schweres Symptom sind Informationen zu inhaltlich hinreichend begründeten absoluten Schwellenwerten notwendig. Diese liegen für die Symptomskala Schmerz nicht vor.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Janssen vertritt die Auffassung, dass die mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 gemessenen Schmerzen zu Beginn der Therapie überwiegend als schwer /schwerwiegend einzustufen sind und begründet dies im Folgenden durch</p>	<p>Symptomatik</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.</p> <p>Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der beiden Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“. Für die Symptomskala „Schmerzen“ betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 35,0 Monate im Prüfarm gegenüber 18,0 Monaten im Kontrollarm. In Bezug auf die Symptomskala 7 „Dyspnoe“ lag die mediane Zeit bis zu Verschlechterung bei 27,2 Monaten im Prüfarm gegenüber 15,7 Monaten im Kontrollarm.</p> <p>In den Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche Auswertungen zum Schmerzzustand während der Startphase der Studie</li> <li>• Inhaltliche Stützung des verwendeten Schwellenwertes von 66 Punkten</li> <li>• Bedeutung des Anteils von Patienten mit starken Schmerzen zu Studienbeginn bei Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des Schmerzes.</li> </ul> <p><b>2.1 Zusätzliche Auswertungen zum Schmerzzustand während der Startphase der Studie</b></p> <p>Schmerzen sind ein häufiges Symptom bei der Diagnose des Multiplen Myeloms, die hauptsächlich durch Knochenschmerzen verursacht werden und ca. 60 % der Patienten betreffen [8]. Die Schmerztherapie orientiert sich dabei an dem WHO-Stufenschema [9], wobei Schmerzpatienten in der ersten Stufe ein Nicht-Opioid allein oder in Kombination ggf. mit Adjuvantien erhalten. Bei Fortbestehen der Schmerzen soll in der zweiten Stufe ein schwaches Opioid ggf. in Kombination mit Nicht-Opioiden und Adjuvantien gegeben werden. Bestehen die Schmerzen dann immer noch, so kommen in der dritten Stufe starke Opioide ggf. in Kombination mit Nicht-Opioiden und Adjuvantien zum Einsatz.</p> <p>Das Vorgehen nach dem WHO-Stufenschema zur Einstellung der optimalen Schmerztherapie kann einige Zeit in Anspruch nehmen, weshalb zum Diagnosezeitpunkt der Erkrankung zahlreiche Patienten noch nicht über die optimale Schmerztherapie verfügen.</p>	<p>Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zum Einsatz von Opioiden in der Studie MAIA nachgereicht. Daraus ist zu entnehmen, dass bereits zu Studienbeginn 51 % der Patienten mit Opioiden therapiert worden sind, welche sich im Laufe der Studie auf 70 % der Patienten erhöhen. Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen wird der Vorteil hinsichtlich des Symptoms Schmerz als relevanter Vorteil gewertet.</p> <p>Insgesamt liegt somit ein Vorteil unter der Daratumumab-Dreifachkombination hinsichtlich der Symptomatik vor.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Diagnosezeitpunkt der Patienten, die in der Studie MAIA randomisiert wurden, liegt im Median bei 0,9 Monaten und 18 % der Patienten haben eine Diagnose weniger als zwei Wochen vor Randomisierung erhalten. Daher ist es zu erwarten, dass ein großer Teil der Patienten noch keine optimale Schmerztherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung erhalten hat und erst im anfänglichen Verlauf der Studie dieser Zustand erreicht wurde.</p> <p>Mit dieser Stellungnahme legt Janssen daher eine zusätzliche Analyse vor, wie viele Patienten im ersten Monat nach Beginn der Behandlung eine Therapie mit Opioiden erhalten haben, die zuvor noch keine solche Therapie erhalten haben.</p> <p>In der Studie MAIA war ein Ansprechen der Erkrankung nach 1,1 Monaten (D-Rd) bzw. 1,3 (Rd) Monaten zu sehen, 92,9 % (D-Rd) bzw. 81,3 % (Rd) zeigten ein Ansprechen und nur ein Patient in der gesamten Studie wies kein Ansprechen auf, sondern einen Krankheitsprogress. Eine Verschlechterung der Schmerzen aufgrund einer Krankheitsprogression, die bereits zum Start der Studie eine Opioidtherapie erforderte, wird daher bei den eingeschlossenen Patienten der Studie MAIA in dem ersten Behandlungsmonat nur eine seltene Ausnahme gewesen sein.</p> <p>Daher ist es nachvollziehbar, dass beginnende Schmerztherapien mit Opioiden innerhalb des ersten Monats ursächlich auf die Schmerzen zurückzuführen sind, die bereits zu Beginn der Studie bestanden und daher ein Ausdruck der stufenweisen Erhöhung der Schmerzmedikation entsprechend dem WHO-Stufenschema darstellen. Dabei zeigt sich in der Studie MAIA, dass 51 % aller Patienten vor Randomisierung oder innerhalb eines Monats nach Therapiestart eine Therapie mit Opioiden erhalten hatten.</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><b>2.2 Inhaltliche Stützung des verwendeten Schwellenwertes von 66 Punkten</b></p> <p>Die Einstufung des verwendeten Schwellenwertes von 66 Punkten wird unterstützt durch die Publikation von Johnsen et al. [10]. Dort wurden Patienten mit einem Schmerzwert von <math>\geq 66</math> als schwer eingestuft, wobei sie sich bei der Bestimmung des Schwellenwertes an der Studie von Strömngren et al. [11] orientiert haben. In der Publikation von Strömngren et al. [11] wurden onkologische Palliativpatienten untersucht, die verschiedene selbstberichtete Fragebögen ausgefüllt haben, unter anderem den EORTC QLQ-C30. Strömngren et al. [11] geben in ihrer Arbeit an, dass fast alle der Palliativpatienten unter Schmerzen litten. Dabei wurden die Schmerzen als hoch eingestuft und die Palliativpatienten berichteten im EORTC QLQ-C30 einen mittleren Schmerzwert von 70. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich um Patienten handelte, die im Median 35 Tage nach dem Erstkontakt mit dem Institut verstarben. In Anbetracht der Palliativsituation der onkologischen Patienten und der Tatsache, dass diese einen mittleren Schmerzwert von 70 berichteten, unterstützt die von Johnsen et al. [10] vorgenommene Einteilung von <math>\geq 66</math> für schwere Schmerzen für das Multiple Myelom die Begründung inhaltlich, warum der Schwellenwert von <math>\geq 66</math> für schwere / schwerwiegende Schmerzen im Sinne des AM-NutzenV angewendet werden kann.</p> <p>Dies zeigt sich auch anhand der Daten der Studie MAIA selbst. Patienten mit einem Schmerzwert von <math>\geq 66</math> erhielten im Vergleich zu Patienten mit einem Schmerzwert von <math>&lt; 66</math> deutlich häufiger eine Therapie mit Opioiden, siehe Tabelle 2.</p>	

Tabelle 2: Anteil an Patienten, die in der Startphase der Studie eine Therapie mit Opioiden erhalten hatten

<b>Patientenanteil mit Opioidtherapie</b>	<b>Vor Randomisierung</b>	<b>Vor Randomisierung oder innerhalb eines Monats nach Randomisierung</b>
Patienten mit einem Schmerzwert von $\geq 66$	50 %	77 %
Patienten mit einem Schmerzwert von $< 66$	18 %	34 %

Diese Zahlen verdeutlichen, dass sich Schmerzen mit einem Schmerzwert von  $\geq 66$  hinsichtlich der Schwere deutlich von denen  $< 66$  unterscheiden und als schwere / schwerwiegende Schmerzen im Sinne des AM-NutzenV einzuordnen sind und die Bildung dieses Schwellenwertes im Fall der Studie MAIA inhaltlich rechtfertigen.

Wird dieser Schwellenwert von  $\geq 66$  auf die Studie MAIA angewendet, so liegt, wie bereits im Dossier ausgeführt wurde, der Anteil an Patienten mit schweren / schwerwiegenden Schmerzen bei 50,5 % bzw. bei 60 %, wenn zusätzlich der Zeitraum eines Monats nach Therapiestart betrachtet wird. Dies berücksichtigt die Patienten mit einem Schmerzwert von  $\geq 66$  sowie Patienten mit einem Schmerzwert von  $< 66$  und einer begonnenen Therapie mit Opioiden.

### **2.3 Bedeutung des Anteils von Patienten mit starken Schmerzen zu Studienbeginn bei Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des Schmerzes**

Soll die Zeit bis zur Verschlechterung im Verlauf der Studie beurteilt werden, so ist es sinnvoll zu beurteilen, welchen Zustand die Patienten im Verlauf der Studie erreichen, unabhängig von ihrem Ausgangswert. Falls die Patienten sich im Verlauf der Studie von nicht-schweren / nicht schwerwiegenden Schmerzen auf schwere / schwerwiegende Schmerzen verschlechtern und deren Eintreten durch die Intervention verzögert wird, dann ist auch das Symptom als schwer / schwerwiegend einzustufen.

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>In der Studie MAIA hat sich im Verlauf der Anteil an Patienten, die Opioide erhalten haben, auf 70 % erhöht, was das Vorliegen von schweren / schwerwiegenden Schmerzen anzeigt. Im Behandlungsarm mit Daratumumab wird die Verschlechterung hin zu schweren / schwerwiegenden Schmerzen hinausgezögert. Das Symptom Schmerz ist demnach als schwer / schwerwiegend einzustufen.</p> <p><b>2.4 Zusammenfassung</b></p> <p>Bereits 51 % der Patienten in der Studie MAIA haben bis zur Randomisierung bzw. im ersten Monat nach Behandlungsbeginn Opioide erhalten. Bei diesen Patienten kann man davon ausgehen, dass schwere / schwerwiegende Schmerzen zu Beginn der Studie der Grund für die Opioidtherapie waren. Betrachtet man zusätzlich die Patienten, die einen Wert auf der Schmerzskala von 66 oder mehr bei Studienbeginn aufwiesen, so ist davon auszugehen, dass 60 % der Patienten bei Studienbeginn unter starken Schmerzen litten.</p> <p>Im Daratumumab-Arm wird die Zeit bis zur Verschlechterung des Schmerzes anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens nahezu verdoppelt.</p> <p>Insgesamt erscheint daher eine Einstufung der Schmerzen als schweres / schwerwiegendes Symptom in der Studie MAIA und die vorgenommene Bewertung des Vorteiles als beträchtlicher Zusatznutzen gerechtfertigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></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)
	Das Symptom Schmerz sollte als schweres / schwerwiegendes Symptom in der Studie MAIA eingestuft werden.	
Z. 43 S. 1	<p><b>3. Bewertung der Ergebnisse in den Nutzenkategorien</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen (4 spezifische UEs mit überwiegend beträchtlichem Ausmaß sowie die Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE Grad ≥ 3) mit beträchtlichem Ausmaß). Die positiven Effekte betreffen 2 spezifische UEs von beträchtlichem Ausmaß, das Symptom Schmerzen und 2 von 6 Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils vom Ausmaß gering. In der Gesamtabwägung werden die positiven und negativen Effekte als ausgewogen angesehen.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegen aus der Studie MAIA Daten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Hinsichtlich der Mortalität liegt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Daratumumab-Dreifachkombination vor.</p> <p>Im Bereich der Morbidität zeigt sich ein Vorteil unter Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte Schmerz und Dyspnoe. Insbesondere der Vorteil in Bezug auf</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>Werden die Ausführungen zu den <i>Schmerzen</i> und den <i>Abbrüchen wegen UE</i>, die in der Stellungnahme zusätzlich zu den Angaben im Dossier präsentiert werden, bei der Nutzenbewertung hinzugezogen, so kommt Janssen zu folgender Bewertung der Vor- und Nachteile, die sich im Vergleich von D-Rd gegenüber Rd aus der Studie MAIA ergeben.</p> <p>In den <b>Nutzenkategorien Morbidität</b> unterstützen die hier gezeigten zusätzlichen Analysen und Argumente die inhaltliche Begründung des Schwellenwertes und bestärken, dass das Symptom Schmerzen als schwer / schwerwiegend einzuschätzen ist und sich daher ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> ergibt.</p> <p>In der <b>Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> zeigen sich konsistent Vorteile in den Funktionsskalen Physische Funktion und Soziale Funktion, die in Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen, woraus sich ein <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> ergibt.</p> <p>In der <b>Nutzenkategorie Verträglichkeit</b> zeigen sich Vor- und Nachteile. Abweichend von der Bewertung durch das IQWiG ist der Vorteil, der sich in den <i>Abbrüchen wegen UE</i> ergeben zur Nutzenbewertung heranzuziehen. In der Abwägung von Vor- und Nachteilen in der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigt sich daher ein positives Gesamtbild zugunsten der Behandlung mit Daratumumab, welches einen <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> ergibt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>den Endpunkt Schmerz wird als klinisch relevanter Vorteil gewertet. In Bezug auf den Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS lässt sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen mit hinreichender Sicherheit ableiten.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität ergeben sich Vorteile in Bezug auf die körperliche Funktion und die soziale Funktion.</p> <p>Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor in dem Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>). In Bezug auf schwerwiegende UEs und Abbrüchen wegen UEs (Abbruch <math>\geq 1</math> Komponente) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p> <p>In der Gesamtschau stehen sich Vorteile in der Symptomatik und der Lebensqualität Nachteilen in den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) gegenüber. Die Nachteile hinsichtlich der schweren UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) werden als moderate Nachteile gewertet. Die</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>In der Gesamtschau ergibt sich daher aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierlevanten Nutzens ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>.</p>	<p>nachteiligen Effekte stellen vorliegend nicht die positiven, relevanten Effekte insbesondere im Symptom Schmerz in Frage.</p> <p>Insgesamt wird somit für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p>
<p>S. 6 Z. 32-34</p>	<p><b>4. Anämie als Unerwünschtes Ereignis</b></p> <p><u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>Es ist allerdings fraglich, ob der Effekt für den Endpunkt Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher das Krankheitsbild der Grunderkrankung abbildet.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Studie MAIA werden nicht nur Nebenwirkungen, sondern alle unerwünschten Ereignisse erhoben. Für alle unerwünschten Ereignissen wird auch angegeben, ob bzw. inwieweit das unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der Behandlung steht und auf welche Therapiekomponente oder -komponenten es möglicherweise</p>	<p>Im Detail liegen für die spezifischen UEs „Schüttelfrost (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)“ sowie „Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.</p> <p>Hinsichtlich der spezifischen UEs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)“ und „Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied</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>oder wahrscheinlich zurückzuführen ist, d. h. also als „Nebenwirkung“ im engeren Sinn betrachtet wird. Die Tabelle 3 zeigt die jeweiligen Daten.</p> <p>Tabelle 3: Anämie CTCAE-°3 +°4</p> <table border="1" data-bbox="286 727 1164 970"> <thead> <tr> <th></th> <th>CTCAE °3+°4</th> <th>CTCAE °3</th> <th>CTCAE °4</th> <th>Auf die Behandlung bezogen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>D-Rd-Arm</td> <td>43/364 (11,8%)</td> <td>43/364 (11,8 %)</td> <td>0</td> <td>27/364 (7,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Rd-Arm</td> <td>72/365 (19,7%)</td> <td>72/365 (19,7 %)</td> <td>0</td> <td>51/365 (14,0 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3008, Tabelle 22; Tabelle TSFAE04B</p> <p>Tabelle 4: Anämie CTCAE-°3 + 4, auf die Therapie bezogen</p> <p>Da die überwiegende Zahl an Ereignissen des PT Anämie von den Prüfern in Zusammenhang mit einer Studienmedikation eingeschätzt wird, lässt sich der Effekt für den Endpunkt Anämie der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuordnen.</p> <p>Demnach sind im DRd-Arm 62,7 % (27/43) der Fälle mit einer Anämie CTCAE °3/4 behandlungsbedingt, im Rd-Arm 70,8 % (51/72). Daraus ergibt sich, dass im DRd-Arm nur 16 und im Rd-Arm nur 21 der aufgetretenen Anämien nicht behandlungsbedingt sind. Dieses liegt etwa in der gleichen Größenordnung, sodass</p>		CTCAE °3+°4	CTCAE °3	CTCAE °4	Auf die Behandlung bezogen	D-Rd-Arm	43/364 (11,8%)	43/364 (11,8 %)	0	27/364 (7,4 %)	Rd-Arm	72/365 (19,7%)	72/365 (19,7 %)	0	51/365 (14,0 %)	<p>zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein Nachteil der Daratumumab-Dreifachkombination im Vergleich zur Zweifachkombination Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).</p>
	CTCAE °3+°4	CTCAE °3	CTCAE °4	Auf die Behandlung bezogen													
D-Rd-Arm	43/364 (11,8%)	43/364 (11,8 %)	0	27/364 (7,4 %)													
Rd-Arm	72/365 (19,7%)	72/365 (19,7 %)	0	51/365 (14,0 %)													

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die beobachtete Anämie insgesamt als nicht krankheits- sondern behandlungsbezogen angesehen werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der PT Anämie ist der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen.</p>	
S. 12 Z. 31	<p><b>5. ASCT-Population</b> <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>Die Nutzenbewertung erfolgt daher analog zum Vorgehen des pU auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation mit ergänzender Darstellung der Ergebnisse der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b> Janssen stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass zur Ableitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation der Studie MAIA heranzuziehen ist. Wie auch im Verfahren mit der Vorgangsnummer 2018-10-01-D-403 (ALCYONE) trifft auch im vorliegenden Verfahren zu, was der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum ALCYONE-Verfahren aufführt: <i>Die Größe des Effekts für die entscheidungsrelevanten Endpunkte in der Teilpopulation und der Gesamtpopulation sind jeweils sehr ähnlich [4].</i></p>	<p>Auf die Teilpopulation 1 - „ASZT“-Nichteignung (Alter &lt; 65 Jahre mit bedeutenden Komorbiditäten oder Alter 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre) entfallen 83 % der Gesamtpopulation.</p> <p>In den entscheidungsrelevanten Endpunkten ist die Größe des Effektes zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ jeweils sehr ähnlich. Angesichts dessen wird für die Nutzenbewertung die Gesamtpopulation herangezogen. Dies ist analog zu dem Vorgehen der EMA, welche die Empfehlung der Zulassung ebenfalls auf Basis der Gesamtpopulation ausgesprochen hatte</p>

Stellungnehmer: 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> Keine</p>	
S. 9 Z. 4	<p><b>6. <u>Metaanalyse</u></b> <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>Die Ergebnisse der Studie ALCYONE werden vom pU als ergänzende Evidenz im Rahmen einer Metanalyse der Studie MAIA und ALCYONE präsentiert, jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Zusatznutzen im Dossier wurde zunächst basierend auf einem Teil des Anwendungsgebietes anhand der Studie MAIA abgeleitet. Weiterhin wurde zur Bewertung des Zusatznutzens bei der Erstellung des Dossiers zusätzliche Evidenz in der untersuchten Patientenpopulation anhand einer Metaanalyse präsentiert. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in der Erweiterung des zu bewertenden Anwendungsgebietes ergibt sich daher aus den Ergebnissen der Endpunkte, die in der Studie MAIA erhoben werden. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Studie MAIA wird durch die</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie ALCYONE beziehen sich nicht auf das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</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>konsistenten Ergebnisse der Metaanalyse gestützt und weisen auf einen höheren Nutzen hin, sodass insgesamt die Sicherheit der Gesamtaussage zur Bewertung des Zusatznutzens gesteigert wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p>	

## Literaturverzeichnis

1. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Panobinostat. Stand: März 2016.* 2016. Abrufdatum: 04.06.2020; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3666/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Panobinostat\\_D-180\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3666/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_TrG.pdf).
2. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab. Stand: Dezember 2016.* 2016. Abrufdatum: 04.06.2020; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-232\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf).
3. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixazomib. Stand: Juli 2017.* 2017. Abrufdatum: 04.06.2020; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4454/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Ixazomib\\_D-272\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4454/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_TrG.pdf).
4. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). Stand: März 2019.* 2019. Abrufdatum: 04.06.2020; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf).
5. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Stand: Februar 2018.* 2018. Abrufdatum: 04.06.2020; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15\\_AM-RL\\_XII\\_Daratumumab\\_D-310\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf).
6. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 698. Daratumumab (multiples Myelom) – Auftrag: A18-66. Stand: 20.12.2018.* 2018. Abrufdatum: 04.06.2020; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab-D-403.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf).
7. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 732. Daratumumab (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A18-66. Auftrag: A19-16. Stand: 28.02.2019.* 2019. Abrufdatum: 04.06.2020; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2827/2019-10-01\\_Addendum-IQWiG\\_Daratumumab-D-403.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2827/2019-10-01_Addendum-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf).
8. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Multiples Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* 2018. Abrufdatum: 12.04.2018; Available from:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.

9. WHO. *World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents*. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO 2018.
10. Johnsen, A.T., et al., *Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients*. *Eur J Haematol*, 2009. **83**(2): p. 139-48.
11. Strömngren, A.S., Goldschmidt, D., Groenvold, M., Petersen, M. A., Jensen, P. T., Pedersen, L., Hoermann, L., Helleberg, C., Sjogren, P., *Self-assessment in Cancer Patients Referred to Palliative Care: A Study of Feasibility and Symptom Epidemiology*. *Cancer*, 2002. **94**(2): p. 512-20.

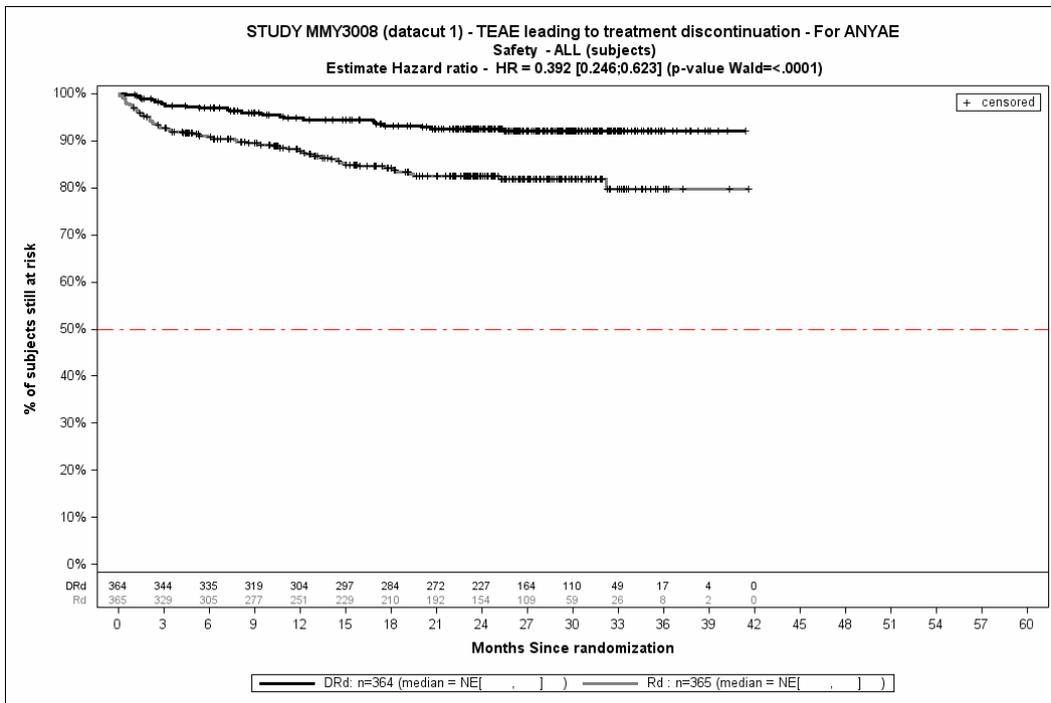
## Anhang A

Tabelle 5: Zusätzliche Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UE

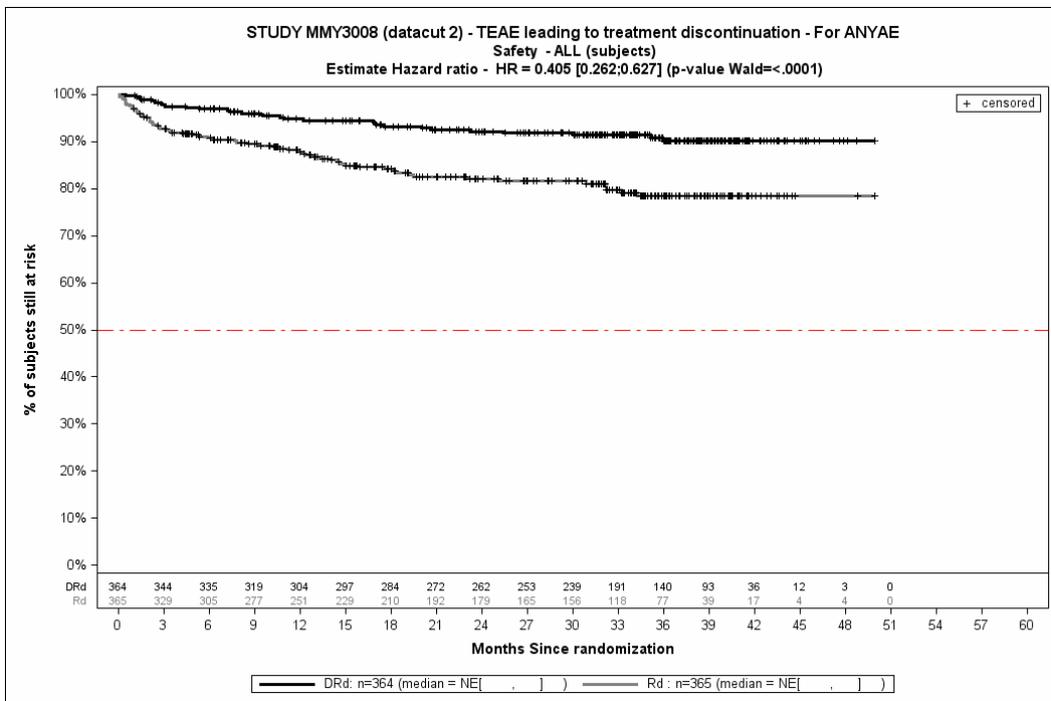
	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95 %-KI] Monate <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95 %-KI] Monate <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
1. Datenschnitt (24.09.2018)								
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen – Gesamtes Therapieregime</b>								
MAIA	26/364 (7,1%)	NA [NA; NA]	58/365 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,24; 0,65] 0,0003	0,45 [0,29; 0,69] 0,0002	-8,8% [-13,3%; -4,2%] 0,0002	0,392 [0,246; 0,623] <0,0001
2. Datenschnitt (10.06.2019)								
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen – Gesamtes Therapieregime</b>								
MAIA	30/364 (8,2%)	NA [NA; NA]	63/365 (17,3%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,27; 0,67] 0,0003	0,48 [0,32; 0,72] 0,0002	-9,0% [-13,8%; -4,3%] 0,0002	0,405 [0,262; 0,627] <0,0001
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen – Daratumumab</b>								
MAIA	36/364 (9,9%)	NA [NA; NA]	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen - Lenalidomid</b>								
MAIA	93/364 (25,5%)	NA [NA; NA]	66/365 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,56 [1,09; 2,24]; p= 0,0188	1,41 [1,07; 1,86] 0,0149	7,4% [1,5%; 13,3%]; 0,0142	1,274 [0,928; 1,747] 0,1340
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen – Dexamethason</b>								

	D-Rd		Rd		D-Rd vs. Rd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95 %-KI] Monate <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95 %-KI] Monate <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
MAIA	104/364 (28,6%)	NA [NA; NA]	107/365 (29,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,70; 1,33]; p=0,8693	0,97 [0,78; 1,22] 0,8054	-0,8% [-7,4%; 5,7%]; 0,8044	0,830 [0,633; 1,088] 0,1780
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen – Lenalidomid UND Dexamethason</b>								
MAIA	41/364 (11,3%)	NA [NA; NA]	60/365 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,41; 0,98] 0,0517	0,68 [0,47; 0,99] 0,0405	-5,2% [-10,2%; -0,3%]; 0,0389	0,588 [0,395; 0,876] 0,0091
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen ≥1 Therapiekomponente</b>								
MAIA	137/364 (37,6%)	NA [38,078; NA]	109/365 (29,9%)	NA [NA; NA]	1,43 [1,04; 1,95] 0,0324	1,26 [1,03; 1,54] 0,0267	7,7% [0,9%; 14,4%] 0,0256	1,147 [0,891; 1,476] 0,2869
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (&lt;75 Jahre vs. ≥75 Jahre). p-Wert des Relativen Risikos berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-General Association Test.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (&lt;75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR&lt;1 zeigt einen Vorteil für D-Rd an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar, nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid-Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>								

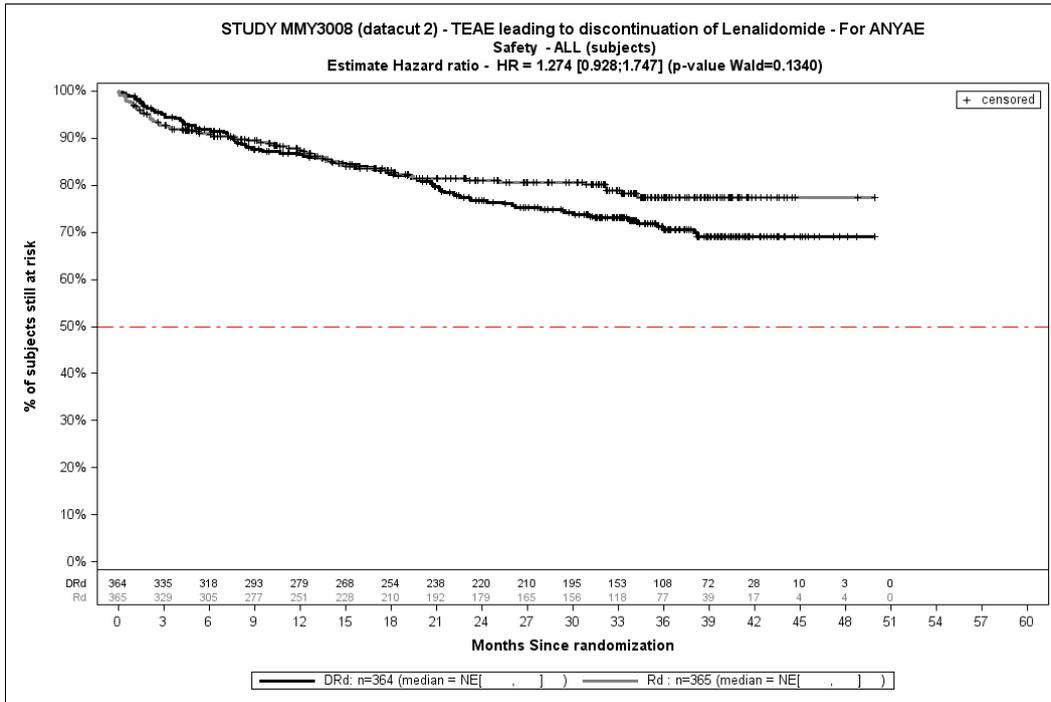
### Kaplan Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der Tabelle 5 zur Studie MAIA



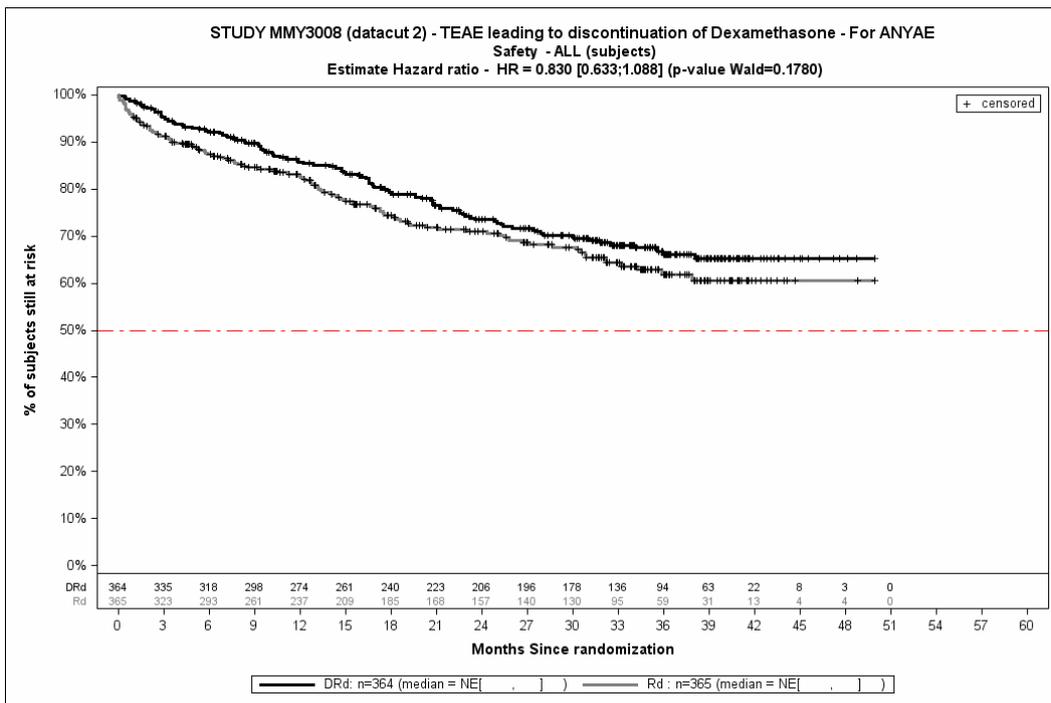
UE, die zum Therapieabbruch führen – Gesamtes Therapieregime (1. Datenschnitt (24.09.2018))



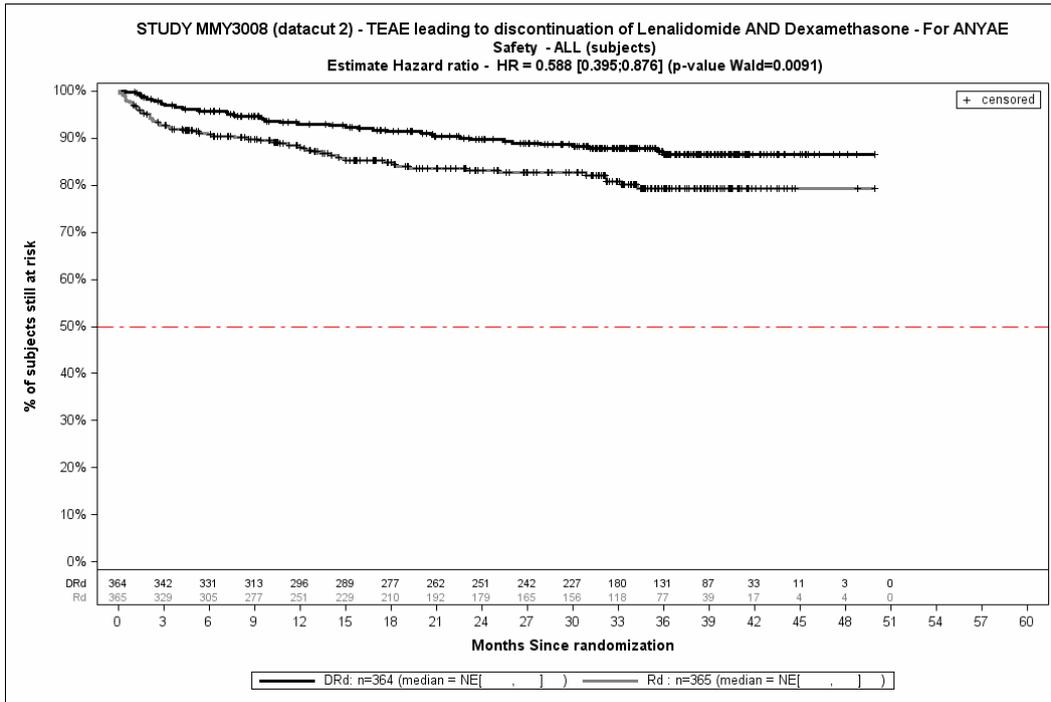
UE, die zum Therapieabbruch führen – Gesamtes Therapieregime (2. Datenschnitt (10.06.2019))



UE, die zum Therapieabbruch führen – Lenalidomid (2. Datenschnitt (10.06.2019))



UE, die zum Therapieabbruch führen – Dexamethason (2. Datenschnitt (10.06.2019))



UE, die zum Therapieabbruch führen – Rd (2. Datenschnitt (10.06.2019))



UE, die zum Therapieabbruch führen ≥1 Therapiekomponente (2. Datenschnitt (10.06.2019))



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

Datum	03.06.2020
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex) Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521  IQWiG-Berichte – Nr. 913, Dossierbewertung, A20-14, Version 1.0, 13.05.2020
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
S. 24	<p><b>Anmerkung: Endpunkt progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Krankheitsprogression</b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt progressionsfreies Überleben und die Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht ein. In einer früheren Bewertung von Daratumumab wird das damit 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 verbunden sein kann. Ein Therapiewechsel geht somit auch mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für den Patienten einher [3]. 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>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>

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>Darüber hinaus haben sich die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des Multiplen Myeloms in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert. Aufgrund der verlängerten Überlebenszeiten von Myelompatienten lassen sich Überlebensvorteile erst nach einigen Jahren nachweisen [4]. In der Arbeit von Dimopoulos et al. wurde gezeigt, dass das progressionsfreie Überleben mit dem Gesamtüberleben in der Indikation des Multiplen Myeloms korreliert [5]. Aus Sicht von B-MS ist daher das progressionsfreie Überleben als Surrogatendpunkt für die Gesamtüberlebenszeit anzuerkennen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Endpunkt sowie als Surrogatendpunkt für die Gesamtüberlebenszeit in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p>	
S. 7	<p><b>Anmerkung: Gesamtabwägung positiver und negativer Effekte</b></p> <p>In seiner Bewertung stellt das IQWiG sowohl positive als auch negative Effekte fest. Während die negativen Effekte ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen betreffen, werden die positiven Effekte bei spezifischen UEs, beim Symptom Schmerzen und bei Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt. In der Gesamtabwägung sieht das IQWiG die positiven und negativen Effekte als ausgewogen an [6].</p>	<p>In der Gesamtschau stehen sich Vorteile in der Symptomatik und der Lebensqualität Nachteilen in den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) gegenüber. Die Nachteile hinsichtlich der schweren UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) werden als moderate Nachteile gewertet. Die nachteiligen Effekte stellen vorliegend nicht die positiven, relevanten Effekte insbesondere im Symptom Schmerz in Frage.</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>Der signifikante Vorteil beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen [7] wurde nicht in die Gesamtabwägung einbezogen. Dieser Vorteil deutet darauf hin, dass in Bezug auf die Verträglichkeit sich die negativen Effekte nicht in einer erhöhten Abbruchrate auswirken und sollte daher in die Beurteilung einbezogen werden.</p>	<p>Insgesamt wird somit für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</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](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 27.05.2020.
3. Schmidt U. & Jungcurt A. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy 2013, 19-20.
4. 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
5. 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
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 913; Stand: 13.05.2020. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3517/2020-02-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-521.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3517/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-521.pdf). Aufgerufen am 15.05.2020.
7. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daratumumab (Darzalex®). Modul 4A, Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Stand: 14.02.2020. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3510/2020-02-14\\_Modul4A\\_Daratumumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3510/2020-02-14_Modul4A_Daratumumab.pdf). Aufgerufen am 15.05.2020

### 5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	04.06.2020
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 und die Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und damit die Bestimmung der Progression in der Studie MAIA wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.</p> <p>Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2013, Ludwig et al. 2013). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres Therapieziel (DGHO 2018) , insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt.</p> <p>Die 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</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>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplen Myelom (Jordan et al. 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011).</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar und ist insbesondere bei klinischen Studien mit kurzen Studiendauern ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013). Auch die Zulassungsbehörden (EMA 2017, FDA 2018) sehen den Endpunkt als relevant an und er ist gerade beim multiplen Myelom als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (DGHO 2018).</p> <p>Es ist anzunehmen, dass ein signifikanter Vorteil im PFS zu einem früheren Zeitpunkt einen späteren signifikanten Überlebensvorteil</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>prognostizieren kann. Dies wurde bereits auch in früheren Nutzenbewertungen, u.a. zu Carfilzomib gezeigt, in denen ein bereits bestehender signifikanter Vorteil im PFS zu einem späteren Datenschnitt mit einem signifikanten Vorteil im OS bestätigt werden konnte (ASPIRE 1. Datenschnitt PFS HR = 0,690, 95 %-KI [0,570; 0,834], p &lt;0,0001; OS 3. Datenschnitt HR = 0,794, 95 %-KI [0,667; 0,945], p =0,0046 und ENDEAVOR PFS 1. Datenschnitt HR = 0,533, 95 %-KI [0,437; 0,651], p &lt;0,0001; OS 3. Datenschnitt HR = 0,791, 95 %-KI [0,648; 0,964], p =0,0100) (Amgen 2015, Amgen 2016, Amgen 2017a, Amgen 2017b).</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
<p>In seiner Bewertung hat das IQWiG die Responderanalysen zur EQ-5D-VAS mit einer <i>Minimal Important Difference</i> (MID) von <math>\geq 7</math> und <math>\geq 10</math> Punkten nicht herangezogen (siehe S. 32). Die Responderanalysen unterstützen den signifikanten Effekt, der sich in der MMRM Analyse mit einem Vorteil zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason zeigt.</p> <p>Dies entspricht <b>nicht</b> der bisherigen Bewertungspraxis in der Indikation. Im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Daratumumab (Dossierbewertung A17-40), wurden die Responderanalysen des EQ-5D-VAS als relevant erachtet und in der Nutzenbewertung herangezogen: „Der pU präsentiert in seinem Dossier Responderanalysen der Zeit bis zur Verbesserung bzw. bis zur Verschlechterung (jeweils definiert über eine MID von 7 und 10 Punkten). Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.“ (IQWiG 2017). Eine Änderung der bisherigen Bewertungspraxis führt zur Inkonsistenz</p>	<p>Der Gesundheitszustand wird in der MAIA-Studie mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte vor.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor.</p> <p>In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und zu Unsicherheiten. Um eine Konsistenz und damit eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse in den Nutzenbewertungsverfahren zum multiplen Myelom gewährleisten zu können, sollten die Responderanalysen zur EQ-5D-VAS mit der MID von <math>\geq 7</math> und <math>\geq 10</math> Punkten berücksichtigt werden.</p>	<p>(Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde.</p> <p>Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen.</p> <p>In den standardisierten Mittelwertsdifferenzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination. Das 95% Konfidenzintervall des Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von <math>-0,2</math> bis <math>0,2</math>. Demzufolge lässt sich für die standardisierten Mittelwertsdifferenzen nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten 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 den Gesundheitszustand herangezogen.</p> <p>In den Responderanalysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

1. Amgen (2015). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis) - Modul 4A. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1247/2015-12-15\\_Modul4A\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1247/2015-12-15_Modul4A_Carfilzomib.pdf).
2. Amgen (2016). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis) - Modul 4A. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1650/2016-07-29\\_Modul4A\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1650/2016-07-29_Modul4A_Carfilzomib.pdf).
3. Amgen (2017a). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis) - Modul 4B. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2027/2017-08-14\\_Modul4B\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2027/2017-08-14_Modul4B_Carfilzomib.pdf).
4. Amgen (2017b). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis) - Modul 4A. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2025/2017-08-14\\_Modul4A\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2025/2017-08-14_Modul4A_Carfilzomib.pdf).
5. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (2013). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf).
6. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (2018). Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). 2018. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@\\_view/pdf/20180918-051944.pdf](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@_view/pdf/20180918-051944.pdf).
7. Dimopoulos, M. A., et al. (2008). "Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma." *Leukemia* 22(8): 1485-1493.
8. EMA, European Medicine Agency (2017). Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf).
9. FDA, Food Drug Administration (2018). Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>.
10. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017). Dossierbewertung [A17-40] - Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 29.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2047/2017-08-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab-D-310.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2047/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-310.pdf).
11. Jordan, K., et al. (2013). "Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study." *Support Care Cancer* 22(2): 417-426.
12. Ludwig, H., et al. (2013). "International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care." *Leukemia* 28(5): 981-992.
13. Mols, F., 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.

14. Ralston, S., et al. (1990). "Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. Ann Intern Med." Ann Intern Med 112(7): 499-504.
15. Stringer, S., et al. (2011). "Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney)." Bone Marrow Res 2011: 493697.

#### 5.4 Stellungnahme der Oncopeptides AB (publ)

Datum	05.06.2020
Stellungnahme zu	Daratumumab, Darzalex®
Stellungnahme von	Oncopeptides AB (publ)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Oncopeptides AB (publ)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>IQWiG Stellungnahme:</b></p> <p>Auf Seite 67/68 <i>Tabelle 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</i> sind die Kosten der Vergleichstherapien aufgelistet.</p> <p>Folgende Kombinationen sind unterteilt in 1. Behandlungsjahr und Folgejahre:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li><li>• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison</li><li>• Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li></ul> <p>Weitere Kombinationen (siehe unten) sind nicht in 1. Behandlungsjahr und Folgejahr unterteilt, sondern lediglich in Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison</li><li>• <b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b></li><li>• Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison</li></ul>	<p>Die im Beschluss dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.</p>

Stellungnehmer: *Oncopeptides AB (publ)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Warum ist dies nicht einheitlich? Gerade für die Vergleichstherapie die Janssen bevorzugt angibt (<b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>) wäre ein preislicher Vergleich doch interessant.</p>	
<p><b>Modul 1:</b></p> <p>In Modul 1 auf Seite 43 von 49 (oder Seite 44 des pdf-Dokuments) sind die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aufgelistet.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Handelt es sich bei diesen Zahlen um Patienten pro Jahr die für eine solche Therapie in Frage kommen? Diese Information geht aus der Tabelle nicht klar hervor.</li></ul>	<p>Es wird auf die Ausführungen in Modul 1 sowie die Bewertung der Patientenzahlen in der Nutzenbewertung des IQWiG verwiesen.</p>
<p>Am 23. März 2020 wurde die COLUMBA-Studie [1] veröffentlicht. In dieser Phase-III Studie wird die Gabe von Daratumumab subkutan vs. intravenös untersucht. Die Autoren schlussfolgern unter anderem aus dieser Phase-III Studie, dass sich durch die Gabe von Daratumumab subkutan das Sicherheitsprofil der rezidierten oder refraktären Multiplen Myelom Patienten verbessert.</p> <p>In der CASSIOPEIA-Studie [2] (Daratumumab intravenös) wurde gezeigt, dass jegliche Infusions-assoziierten Reaktionen (engl. „any infusion-related reaction“) im D-VTd Arm bei 35% lagen. Im Vergleichsarm (VTd) gab es hierzu keine Angaben, da den Patienten keine Infusion verabreicht wurde. Im gesamten Dossier</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich jedoch keine Konsequenzen, da die Studie COLUMBA nicht relevant für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist.</p>

Stellungnehmer: *Oncopeptides AB (publ)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird auf eine mögliche Gabe von Daratumumab subkutan nicht eingegangen. Auch wenn die Zulassung für die subkutane Gabe durch die EMA noch aussteht (Zulassung durch FDA bereits erfolgt) sollten die Ergebnisse der COLUMBA-Studie dennoch berücksichtigt werden.</p>	
<p><b>Publikation Facon et al. NEJM 2019:</b> Ergebnisse bezüglich Gesamtüberleben (Seite 6 von 12 der angehängten pdf-Publikation Facon et al.)</p> <p>Es ist zwar richtig, dass die veröffentlichten Studienergebnisse nicht auf eine Überlegenheit des Gesamtüberleben der Kombinationstherapie mit Daratumumab, Lenalidomide und Dexamethason hinweisen. Hierzu ist jedoch wichtig zu bemerken, dass die Daten des Gesamtüberlebens in beiden Studienarmen unreif waren zum Zeitpunkt der Analyse (<i>at a median follow-up of 28.0 months, 138 patients had died — 62 (16.8%) in the daratumumab group and 76 (20.6%) in the control group (Fig. S4 in the Supplementary Appendix). The median overall survival was not reached in either group, and follow-up for long-term survival is ongoing [3].</i>)</p>	<p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ist dieses Ereignis bei 85 Patienten (23,1 %) und unter Lenalidomid + Dexamethason bei 103 Patienten (27,9 %) aufgetreten.</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**

[1] Mateos M, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 7(5): 370-380.

[2] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 29-38.

[3] Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380:2104-2115.

## 5.5 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	05. Juni 2020
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 913) von Darzalex® (Daratumumab) in der Indikation Multiples Myelom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). AbbVie erforscht den Wirkstoff Venetoclax in der Indikation Multiples Myelom, daher betrifft die Zulassungserweiterung und Dossierbewertung von Daratumumab auch AbbVie.</p> <p>Daratumumab ist in Deutschland seit dem 19. November 2019 in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, zugelassen.</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 15. Mai 2020 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen für die Kombination Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason als nicht belegt an.</p> <p>Das Ergebnis resultiert aus einer Abwägung von positiven und negativen Effekten unterschiedlichen Ausmaßes. Negative Effekte wurden vom IQWiG ausschließlich in den Endpunkten zu den Nebenwirkungen dargestellt. Die positiven Effekte betreffen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, das Symptom Schmerzen und Skalen körperliche Funktion und soziale Funktion zur gesundheitsbezogenen</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualität. In der Gesamtabwägung werden die positiven und negativen Effekte vom IQWiG als ausgewogen angesehen.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Progressionsfreies Überleben (PFS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt</li><li>2. MRD-Negativität ist ein Marker für die Langzeitprognose der Erkrankung</li><li>3. Geänderte Berichtstruktur des IQWiG begründet durch die Corona-Pandemie</li></ol>	

### 5.5.1 1) PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt

AbbVie ist der Auffassung, dass das progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival) ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt ist, und betont folgende Punkte:

Die Onkologie umfasst sehr unterschiedliche Erkrankungen und Erkrankungsverläufe. Eine Bewertung von Endpunkten sollte daher immer indikationsspezifisch vorgenommen werden. Insbesondere bei der Therapie des Multiplen Myeloms sollte aufgrund der hohen Symptombelastung ein zentrales Ziel die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome (Knochenschmerzen, Hyperkalzämie, Fatigue, Gewichtsverlust, Infektneigung (mitbedingt durch sekundären Antikörpermangel) sowie schäumender Urin und Nierenfunktionsverschlechterung als Zeichen einer Bence-Jones-Proteinurie oder Albuminurie) sein (1, 2). Eine Verbesserung dieser Symptome steht in direkter Beziehung mit einer Therapieantwort, die unter anderem über das PFS sowie andererseits subjektiv durch Patientenfragebögen erfasst werden kann. In einer Patientenpräferenzstudie mittels einer Online-Umfrage, welche auf einer Mehrkriterien-Entscheidungsanalyse beruht, bestätigten Patienten den direkten Nutzen der Verlängerung des PFS und einer damit einhergehenden Symptomverbesserung, die auch einen positiven psychologischen Einfluss auf den Patienten hat (3). Zudem konnten die Ergebnisse einer weiteren Analyse zeigen, dass PFS für Patienten einen bedeutenden Endpunkt bei der Bewertung des Therapieergebnisses des Multiplen Myeloms darstellt (4).

Ein wesentlicher Vorteil der Messung des PFS ist, dass dieser Endpunkt nicht durch Crossover oder Nachfolgetherapien beeinflusst wird. Dies ist insbesondere wichtig für onkologische Studien, da den teilnehmenden Patienten andere, erfolgversprechende Folgetherapien nach der Therapie mit der Prüfsubstanz aus ethischen Gründen nicht vorenthalten werden dürfen.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie MAIA dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder des Todes. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen vor. Unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hatten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes 120 Patienten (32,6 %) ein Ereignis erlitten gegenüber 171 Patienten (46,3 %) unter Lenalidomid + Dexamethason.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ 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.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) bewertet das PFS als eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt in Abhängigkeit von der Effektgröße und dem Risiko-Nutzen-Verhältnis, insbesondere, wenn positive Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, health-related quality of life) den Nutzen der Prüfsubstanz zusätzlich unterstützen (5).</p> <p>Zudem ist anzumerken, dass die EMA in ihrer "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man", Appendix 1 "Methodological consideration for using progression free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials" anerkannte Kriterien zur Bestimmung einer Progression, wie die in der Phase-III-Studie von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid und Dexamethason (Studie MAIA) verwendeten International Myeloma Working Group Kriterien (IMWG) fordert (6). Gerade bei einer unverblindeten Studie ist die objektive Feststellung einer Progression (zusätzlich mit unabhängigem und verblindetem radiologischen Review) besonders wichtig, um mögliche Verzerrungen durch subjektive Einschätzungen des Krankheitsverlaufs durch den Prüfarzt zu vermeiden. Auf diese Weise kann durch den Endpunkt PFS der Zusatznutzen einer Therapie mit erhöhter Sicherheit geschätzt werden. Dadurch werden die Analysen von subjektiven Endpunkten wie der HRQoL, welche u.a. die Symptome, die mit einem Progress beim Multiplen Myelom einhergehen, messen, gut ergänzt.</p> <p>Das IQWiG zieht den Endpunkt PFS in seiner Bewertung nicht heran und begründet sein Vorgehen und die Position zum PFS nicht.</p> <p>Es ist aufgrund der oben beschriebenen Gründe jedoch festzuhalten, dass das PFS einen eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere in der Versorgung von Patienten mit Multiplen Myelom</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
darstellt und eine signifikante Verlängerung des PFS für die Patienten unmittelbar relevant ist.	

### 5.5.2 2) MRD-Negativität ist ein Marker für die Langzeitprognose der Erkrankung

Gegenwärtig wird das PFS sowohl von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als auch von der EMA als geeigneter primärer Endpunkt für die Standardzulassung angesehen, um einen klinisch bedeutsamen Patientennutzen in zulassungsrelevanten Phase-3-Studien nachzuweisen.

Angesichts der Innovation in der Behandlungslandschaft in den letzten Jahren, in der neue Therapien einen höheren Wirksamkeitsvorteil als bestehende Therapien aufweisen, ist der Zeitrahmen für das Erreichen eines klinisch und statistisch bedeutsamen PFS-Nutzens - im Vergleich zu zugelassenen Therapien - auf über fünf Jahre gestiegen (7). Die langfristigen Therapieziele, die Verlängerung des PFS und die Verlängerung des Gesamtüberlebens, sind besonders in der Erstlinientherapie aufgrund der effektiven Folgetherapien, schwer zu erreichende Endpunkte in klinischen Studien.

Im Bereich der Hämatologie wird inzwischen die MRD-Negativität als der aussagekräftigste Marker für ein tiefes Ansprechen, verlängertes PFS und Gesamtüberleben gesehen(7-10).

Aufgrund dieser Einschätzung wird empfohlen, die MRD-Negativität als zusätzlichen Endpunkt zur Bewertung des Ansprechens in Studien aufzunehmen, so etwa in Konzepten der Zulassungsbehörden FDA und EMA, den IMWG-Kriterien, der Leitlinien der ESMO 2017 und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018 (7, 11-14).

Der prognostische Faktor der MRD-Negativität ist von hoher Bedeutung. So zeigten Patienten mit einem kompletten Ansprechen und einer MRD-Negativität eine Verdopplung des PFS und eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten mit komplettem Ansprechen, aber ohne Vorliegen einer MRD-Negativität.(15-17).

Insbesondere vor diesem Hintergrund ist der Endpunkt MRD-Negativität gut geeignet, den patientenrelevanten Vorteil eines verlängerten PFS

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegen aus der Studie MAIA Daten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich der Mortalität liegt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Daratumumab-Dreifachkombination vor.

Im Bereich der Morbidität zeigt sich ein Vorteil unter Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte Schmerz und Dyspnoe. Insbesondere der Vorteil in Bezug auf den Endpunkt Schmerz wird als klinisch relevanter Vorteil gewertet. In Bezug auf den Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS lässt sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen mit hinreichender Sicherheit ableiten.

In der Kategorie Lebensqualität ergeben sich Vorteile in Bezug auf die körperliche Funktion und die soziale Funktion.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor in dem Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). In Bezug auf schwerwiegende UEs und Abbrüchen wegen UEs (Abbruch  $\geq 1$  Komponente) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

In der Gesamtschau stehen sich Vorteile in der Symptomatik und der Lebensqualität Nachteilen in den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) gegenüber. Die Nachteile hinsichtlich der schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) werden als moderate Nachteile gewertet. Die nachteiligen Effekte stellen vorliegend nicht die positiven, relevanten Effekte insbesondere im Symptom Schmerz in Frage.

Insgesamt wird somit für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Gesamtüberlebens in der Studie nachzuweisen. Auch das verminderte Sterberisiko, welches als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet wird, steht in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Ansprechens (17, 18).</p> <p>Für Patienten mit Multiplem Myelom ist die MRD-Negativität somit ein aussagekräftiger Marker für eine Langzeitprognose der Erkrankung und damit als ein patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.</p>	<p>Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ein geringer Zusatznutzen festgestellt</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>5.5.3 3) Geänderte Berichtstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie</b></p> <p>Mit dem Bewertungsbericht zu dem Wirkstoff Ramucirumab (IQWiG-Berichte – Nr. 912), veröffentlicht am 15.05.2020, hat das IQWiG seine Berichtsstruktur geändert. Diese Praxis findet auch bei dem vorliegenden Bericht Nr. 913 zu Daratumumab Anwendung. Das IQWiG begründet das Vorgehen mit Einschränkungen durch die Corona-Pandemie:</p> <p>„Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.“</p> <p>Die Corona-Pandemie stellt für uns alle eine sehr große Herausforderung dar. AbbVie ist dennoch der Meinung, dass durch diese Änderung die Transparenz zur Position des IQWiG zu weiteren vom pU eingeschlossenen Endpunkten eingeschränkt ist. Eine Würdigung der Argumentation oder des Vorgehens des pU, wie zuvor in Kapitel 2.7, findet dadurch nicht gesondert statt.</p> <p>Dadurch sieht AbbVie die Beobachtung der methodischen Entwicklung erschwert und erhofft sich eine umgehende Rückkehr zum alten Berichtsformat, sobald die Krisensituation durch die Corona-Pandemie bewältigt wurde. AbbVie betrachtet diese Information vor dem Hintergrund der Dossiererstellung oder der Studienplanung als von essenzieller Bedeutung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Kyle RA, Gertz MA, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33.
2. Wörmann B, Driessen C, et al. Multiples Myelom 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriffsdatum: 03.06.2020].
3. Postmus D, Richard S, et al. Individual Trade-Offs Between Possible Benefits and Risks of Cancer Treatments: Results from a Stated Preference Study with Patients with Multiple Myeloma. *The Oncologist.* 2018;23(1):44-51.
4. Auclair D, Mansfield C, et al. Understanding the Preferences of Patients and Caregivers for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treatment: A Mixed-Mode Patient-Centric Approach. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):5662.
5. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriffsdatum: 03.06.2020].
6. EMA. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials 2013. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf). [Zugriffsdatum: 03.06.2020].
7. Kumar S, Paiva B, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e46.
8. Landgren O, Devlin S, et al. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(12):1565-8.
9. Landgren O, Lu SX, et al. MRD Testing in Multiple Myeloma: The Main Future Driver for Modern Tailored Treatment. *Semin Hematol.* 2018;55(1):44-50.
10. Munshi NC, Avet-Loiseau H, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(1):28-35.
11. FDA. Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry 2020. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/134605/download>. [Zugriffsdatum: 03.06.2020].
12. EMA. Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies 2018. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf). [Zugriffsdatum: 03.06.2020].
13. Moreau P, San Miguel J, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv52-iv61.
14. Kumar SK, Callander NS, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(1):11-20.

15. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 2014;123(20):3073-9.
16. Paiva B, van Dongen JJ, et al. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3059-68.
17. Landgren O, Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med*. 2017;281(4):365-82.
18. Lonial S, Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(2):258-68.

## 5.6 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.Juni 2020
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, Zeile 1 ff  S. 7, Zeile 18 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von MSD sollte der Vorteil zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ C30 – Funktionsskalen) bei der Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens stärker berücksichtigt werden.</p> <p>Begründung:</p> <p>Obwohl sich bei den Endpunkten körperliche Funktion und soziale Funktion jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason zeigt und das IQWiG auf dieser Basis für diese beiden Endpunkte einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason ableitet, wird in der Gesamtschau kein Zusatznutzen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen [1]. Dies wird nach Ansicht von MSD den Patientinnen und Patienten nicht gerecht.</p>	<p>Die Krankheitssymptomatik wurde anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.</p> <p>Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der beiden Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“. Für die Symptomskala „Schmerzen“ betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 35,0 Monate im Prüfarm gegenüber 18,0 Monaten im Kontrollarm. In Bezug auf die Symptomskala „Dyspnoe“ lag die mediane Zeit bis zur Verschlechterung bei 27,2 Monaten im Prüfarm gegenüber 15,7 Monaten im Kontrollarm.</p> <p>In den Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zum Einsatz von Opioiden in der Studie MAIA nachgereicht. Daraus ist zu entnehmen, dass bereits zu Studienbeginn 51 % der Patienten mit Opioiden therapiert worden</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen gemeinsam mit Patienten nach einem standardisierten Verfahren international und multizentrisch entwickelten spezifischen und validierten Fragebogen für Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankung, der daher unmittelbar widerspiegelt was die individuellen Patienten selbst erleben und fühlen [2]. Die von den Patientinnen und Patienten berichteten Daten sollten aus Sicht von MSD bei der Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens angemessen abgebildet werden.</p>	<p>sind, welche sich im Laufe der Studie auf 70 % der Patienten erhöhen. Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen wird der Vorteil hinsichtlich des Symptoms Schmerz als relevanter Vorteil gewertet. Insgesamt liegt somit ein Vorteil unter der Daratumumab-Dreifachkombination hinsichtlich der Symptomatik vor.</p>

## Literaturverzeichnis:

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Daratumumab (multiples Myelom, ASZT nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. A18-85. Stand 05.06.2020. Zugriff unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3517/2020-02-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-521.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3517/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-521.pdf)
2. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76. Epub 1993/03/

## 5.7 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	05.06.2020
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex) Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521  IQWiG-Berichte – Nr. 913, Dossierbewertung, A20-14, Version 1.0, 13.05.2020
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

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)
S. 24	<p><b>Anmerkung: Endpunkt progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Krankheitsprogression</b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt progressionsfreies Überleben und die Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht ein. In einer früheren Bewertung von Daratumumab wird das damit 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 verbunden sein kann. Ein Therapiewechsel geht somit auch mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für den Patienten einher [3]. Daher ist aus Sicht von Celgene das progressionsfreie Überleben von hoher Relevanz für den Patienten, auch wenn dieser Endpunkt mittels Laborparametern bestimmt wird.</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie MAIA dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder des Todes. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen vor. Unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hatten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes 120 Patienten (32,6 %) ein Ereignis erlitten gegenüber 171 Patienten (46,3 %) unter Lenalidomid + Dexamethason.</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>

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>Darüber hinaus haben sich die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des Multiplen Myeloms in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert. Aufgrund der verlängerten Überlebenszeiten von Myelompatienten lassen sich Überlebensvorteile erst nach einigen Jahren nachweisen [4]. In der Arbeit von Dimopoulos et al. wurde gezeigt, dass das progressionsfreie Überleben mit dem Gesamtüberleben in der Indikation des Multiplen Myeloms korreliert [5]. Aus Sicht von Celgene ist daher das progressionsfreie Überleben als Surrogatendpunkt für die Gesamtüberlebenszeit anzuerkennen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Endpunkt sowie als Surrogatendpunkt für die Gesamtüberlebenszeit in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p>	
S. 7	<p><b>Anmerkung: Gesamtabwägung positiver und negativer Effekte</b></p> <p>In seiner Bewertung stellt das IQWiG sowohl positive als auch negative Effekte fest. Während die negativen Effekte ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen betreffen, werden die positiven Effekte bei spezifischen UEs, beim Symptom Schmerzen und bei Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt. In der Gesamtabwägung sieht das IQWiG die positiven und negativen Effekte als ausgewogen an [6].</p>	<p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt kein Vor- oder Nachteil vor. In Bezug auf die Krankheitssymptomatik liegt insbesondere ein Vorteil zu dem Symptom Schmerzen und darüber hinaus hinsichtlich des Symptoms Dyspnoe vor. Vornehmlich in Bezug auf den Endpunkt Schmerzen wird der Vorteil als klinisch relevant erachtet. Vorteile bestehen auch im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche Funktion und soziale Funktion). Im Bereich der Nebenwirkungen liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor. Aufgrund der fehlenden</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>Der signifikante Vorteil beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen [7] wurde nicht in die Gesamtabwägung einbezogen. Dieser Vorteil deutet darauf hin, dass in Bezug auf die Verträglichkeit sich die negativen Effekte nicht in einer erhöhten Abbruchrate auswirken und sollte daher in die Beurteilung einbezogen werden.</p>	<p>Verblindung und zum Teil unvollständigen Messungen wird die Verzerrung abgesehen von den Endpunkten Mortalität und schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) als hoch eingestuft. Relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ergeben sich insbesondere daraus, dass in der Gesamtpopulation Patienten enthalten sind, welche für eine ASZT nach aktuellen Kriterien geeignet sind.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</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](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 27.05.2020.
3. Schmidt U. & Jungcurt A. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy 2013, 19-20.
4. 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
5. 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
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 913; Stand: 13.05.2020. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3517/2020-02-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-521.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3517/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-521.pdf). Aufgerufen am 15.05.2020.
7. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daratumumab (Darzalex®). Modul 4A, Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Stand: 14.02.2020. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3510/2020-02-14\\_Modul4A\\_Daratumumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3510/2020-02-14_Modul4A_Daratumumab.pdf). Aufgerufen am 15.05.2020

## 5.8 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2020
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender 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 15. Mai 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Daratumumab in einem weiteren Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit einem neu diagnostizierten multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Reihe von Kombinationstherapien fest:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder</li><li>• Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</li><li>• Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li><li>• Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</li><li>• Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li></ul>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Bewertung ergibt sich aus einer Abwägung der Vorteile bei der Schmerzsymptomatik, der Lebensqualität und spezifischen Nebenwirkungen sowie Nachteilen bei schweren und spezifischen Nebenwirkungen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser wird u.a. auch mit Vorteilen bei der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie begründet, die vom IQWiG ausgeschlossen werden.</p>	
<p><b>Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den <b>Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet</b>, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie,</li> <li>• zu Fragestellungen und Einschlusskriterien,</li> <li>• zur Informationsbeschaffung,</li> <li>• zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise,</li> </ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel<ul style="list-style-type: none"><li>➤ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse,</li><li>➤ zu berücksichtigten Endpunkten sowie</li><li>➤ zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren,</li></ul></li><li>• zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.</li></ul> <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ ohne näher auf die Details einzugehen.</p> <p>Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die zweifelsohne im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen,</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden.</p> <p>Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens.</p> <p>So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von Endpunkten nicht begründet, wobei insb. die große Anzahl von UE-Endpunkten heraussticht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</li><li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li><li>• MRD-Negativität</li><li>• umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse.</li></ul> <p>Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen <b>weder nachvollziehbar noch transparent</b>. Der pharmazeutische Unternehmer wird zudem im Ergebnis der <b>Möglichkeit einer Stellungnahme</b> und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich zur <b>umfassenden Kommentierung</b> der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers <b>zurückkehren</b>.</p> <p>Dies ist insb. vor dem Hintergrund der <b>neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen</b> bedeutsam, die insb. im Bereich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend <b>höheres Begründungserfordernis</b> auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen <b>alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt</b> werden. Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.</p>	
<p><b>Gesamtabwägung des IQWiG ist zu hinterfragen</b></p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Gesamtabwägung ist zu kritisieren, da das Institut eine Werteentscheidung stellvertretend</p>	<p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt kein Vor- oder Nachteil vor. In Bezug auf die Krankheitssymptomatik liegt insbesondere ein Vorteil zu dem Symptom Schmerzen und darüber hinaus hinsichtlich des Symptoms Dyspnoe vor. Vornehmlich in Bezug auf den Endpunkt</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für alle Patienten in gleicher Weise ohne mögliche Berücksichtigung von deren Präferenzen trifft. Es ist daher überaus fraglich, ob alle Patienten die positiven Effekte bei der Lebensqualität und der Schmerzvermeidung als gleichgewichtig gegenüber anderen Therapienachteilen einstufen würden.</p>	<p>Schmerzen wird der Vorteil als klinisch relevant erachtet. Vorteile bestehen auch im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche Funktion und soziale Funktion). Im Bereich der Nebenwirkungen liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Verblindung und zum Teil unvollständigen Messungen wird die Verzerrung abgesehen von den Endpunkten Mortalität und schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) als hoch eingestuft. Relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ergeben sich insbesondere daraus, dass in der Gesamtpopulation Patienten enthalten sind, welche für eine ASZT nach aktuellen Kriterien geeignet sind.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p>
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung der zVT</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

## 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 der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)**

Datum	5. Juni 2020
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex®)
Stellungnahme von	<i>DGHO, DSMM, GMMG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Dieses Verfahren betrifft eine weitere Anwendung von Daratumumab (Darzalex®) in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms bei Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Daratumumab war bisher zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. Diese Zulassung wurde jetzt erweitert auf die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab</b></p> <table border="1" data-bbox="165 858 1491 1377"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 858 728 1034" rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th colspan="2" data-bbox="728 858 1111 948">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="1111 858 1491 948">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="728 948 929 1034">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="929 948 1111 1034">Ergebnissicherheit</th> <th data-bbox="1111 948 1312 1034">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1312 948 1491 1034">Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1034 728 1377">           Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednison  <u>oder</u>            Bortezomib / Melphalan / Prednison  <u>oder</u>            Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason  <u>oder</u>            Thalidomid / Melphalan / Prednison         </td> <td data-bbox="728 1034 929 1377">beträchtlich</td> <td data-bbox="929 1034 1111 1377">Anhaltspunkt</td> <td data-bbox="1111 1034 1312 1377">nicht belegt</td> <td data-bbox="1312 1034 1491 1377">-</td> </tr> </tbody> </table>	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednison <u>oder</u> Bortezomib / Melphalan / Prednison <u>oder</u> Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason <u>oder</u> Thalidomid / Melphalan / Prednison	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Zweckmäßige Vergleichstherapie		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit											
Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednison <u>oder</u> Bortezomib / Melphalan / Prednison <u>oder</u> Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason <u>oder</u> Thalidomid / Melphalan / Prednison	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-											

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><u>oder</u> Lenalidomid / Dexamethason</p>					
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dies entspricht der Heterogenität der Patientenpopulation und der Behandlungsrealität in Deutschland. Eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes beinhaltet auch Lenalidomid + Dexamethason.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie MAIA zum Vergleich der Kombination von Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Lenalidomid/Dexamethason.</li> <li>• Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führt zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Erhöhung der Rate von Patienten ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) sowie zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit ist zum vorliegenden Zeitpunkt nicht signifikant verlängert, die Anzahl von Ereignissen ist zu niedrig für eine belastbare Auswertung. Das mediane progressionsfreie Überleben ist bislang im Daratumumab-Arm nicht erreicht und wird derzeit auf über 50 Monate geschätzt.</li> </ul>					

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"> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab insgesamt nicht gesteigert, erhöht ist die Rate von schweren Neutropenien und von Infektionen. Die Abbruchrate ist im Kontrollarm doppelt so hoch wie im Daratumumab-Arm.</li> <li>• Bei den Patienten-berichteten Endpunkten zeigen sich Unterschiede zugunsten des Daratumumab-Arms (je nach angewandter Methodik) beim allgemeinen Gesundheitszustand, bei gesundheitsbezogener Lebensqualität, bei Schmerzen mit Verlängerung der Zeit bis zur Wiederaufnahme einer Schmerztherapie mit Opioiden, und bei Fatigue.</li> </ul> <p>Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason ist eine weitere hochwirksame Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind.</p>	
<p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung, Hyperkalzämie und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patienten. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet werden. Die Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Eine Therapie ist bei Patienten mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der sog. SLiM-CRAB Kriterien der <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen 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</p>	<p>Die Ausführungen 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>orientiert sich der Algorithmus für die Erstlinientherapie an der Eignung der Patienten für eine Hochdosistherapie. Bei nicht für eine Transplantation geeigneten Patienten wird eine systemische Erstlinientherapie eingeleitet. Empfohlen werden [1, 3]:</p> <p>Bortezomib / Cyclophosphamid / Prednison            Bortezomib / Melphalan / Prednison            Lenalidomid / Dexamethason            Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason            Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednison</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. 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 Zellen nachweisbar. Das Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen.</p> <p>Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind</i></b></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)	
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥VGPR <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )		
Mateos, 2018 [4], Dossier	ALCYONE	Bortezomib + Melphalan + Prednison	Bortezomib + Melphalan + Prednison + Daratumumab,  gefolgt von zeitlich unbefristeter Daratumumab-Erhaltung	706	51,9 vs 75,7 <sup>6</sup>  1,46 <sup>7</sup>  p < 0,0001	19,1 vs n. e.  0,43  p < 0,0001	n. e. vs n. e.  0,68  p = 0,0234		
Facon, 2019 [5], Dossier	MAIA	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Daratumumab	737	53,1 vs 79,3   p < 0,0001	31,9. vs n. e.  0,56  p < 0,0001	n. e. vs n. e.  0,78  p = 0,0873		

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

Aufgrund der Daten der MAIA-Studie wurde Daratumumab im Juni 2019 von der FDA und im November 2019 von der EMA für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid zugelassen. Daratumumab war bereits von der EMA in Kombination mit Bortezomib / Melphalan / Prednison für diese Patientengruppe zugelassen, und im März 2019 vom G-BA mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bewertet worden.



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

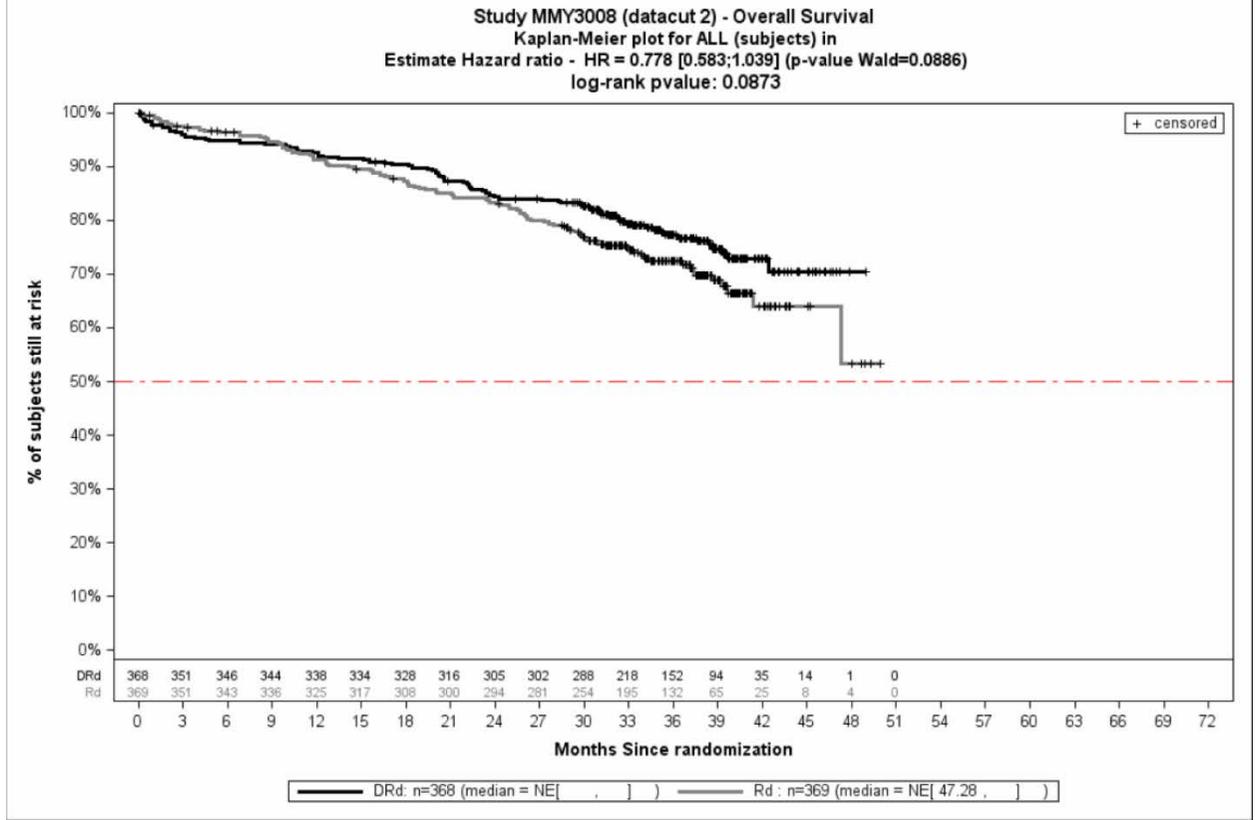
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Daratumumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von Kombinationstherapien festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens und Versorgungssituation. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich auch nach der Komorbidität und dem Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Kombination.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> </ul>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie MAIA. In dieser Studie wurde Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason mit Lenalidomid/Dexamethason verglichen. Dexamethason wurde einmal wöchentlich in einer Dosierung von 40 mg pro Woche gegeben, entsprechend der sog. niedrigen Dexamethason-Dosierung beim Multiplen Myelom. Patienten im Alter &gt;75 Jahre oder mit einem Body Mass Index &lt;18,5 erhielten 20 mg Dexamethason/Woche. Der Kontrollarm entspricht der zugelassenen Therapieindikation für Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit therapiepflichtigem Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren. Das mediane Alter lag bei 73 Jahren, zwei Drittel der Patienten hatten einen ECOG Status 1 oder 2. 44% der eingeschlossenen Patienten waren ≥ 75 Jahre. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Der erste Datenschnitt erfolgte am 24. September 2018, ein zweiter Datenschnitt am 10. Juni 2019.</p> <p>Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].</p>	<p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MAIA zugrunde. In der Studie wird Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason verglichen.</p> <p>[...]</p> <p>Die Studie MAIA ist noch laufend. Es liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem Datenschnitt vom 24. September 2018 handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse zum primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben. Der 2. Datenschnitt vom 10. Juni 2019 wurde von der EMA angefordert. Aufgrund des längeren Beobachtungszeitraumes wird dieser für die Nutzenbewertung 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)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der zahlreichen sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts lag die Anzahl der Ereignisse im Kontrollarm höher als im Daratumumab-Arm (103 vs 85 Ereignisse). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die Auswertung im Dossier zeigt eine zunehmende Separation der Überlebenskurven nach etwa 24 Monaten.</p> <p><b>Abbildung 1: Gesamtüberleben</b></p>	<p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ist dieses Ereignis bei 85 Patienten (23,1 %) und unter Lenalidomid + Dexamethason bei 103 Patienten (27,9 %) aufgetreten.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason nicht belegt.</p>



Der Anteil wirksamer Folgetherapien lag mit **40,0%** im Kontrollarm höher als im Daratumumab-Arm mit **22,5%**. Der Anteil von Patienten mit Daratumumab in der Folgetherapie war in beiden Studienarmen niedrig.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio zum 2. Datenschnitt liegt bei 0,56, identisch zum Ergebnis beim ersten Datenschnitt. Der Median wurde im Daratumumab-Arm noch nicht erreicht.</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie MAIA dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder des Todes. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen vor. Unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hatten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes 120 Patienten (32,6 %) ein Ereignis erlitten gegenüber 171 Patienten (46,3 %) unter Lenalidomid + Dexamethason.</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</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)
		"Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Beim zweiten Datenschnitt lag die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (<math>\geq</math>VGPR) bei <b>79,3%</b> vs <b>53,1%</b>, die mindestens kompletter Remissionen (<math>\geq</math>CR) bei <b>49,5%</b> vs <b>27,1%</b>, die Rate von MRD (Minimal Residual Disease)-Negativität auf dem Niveau von <math>10^{-5}</math> bei <b>28,8%</b> vs <b>9,2%</b>. Alle Unterschiede in den Remissionsraten sind statistisch signifikant auf einem Niveau von <math>p &lt; 0,0001</math>.</p>	Die Ausführungen 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><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Dabei zeigten sich Unterschiede zugunsten des Daratumumab-Arms bei Fatigue und bei Schmerzen, sowie bei der Zeit bis zur Verschlechterung der physischen und sozialen Funktion sowie beim allgemeinen Gesundheitszustand.</p>	<p>Im Bereich der Morbidität zeigt sich ein Vorteil unter Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte Schmerz und Dyspnoe. Insbesondere der Vorteil in Bezug auf den Endpunkt Schmerz wird als klinisch relevanter Vorteil gewertet. In Bezug auf den Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS lässt sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen mit hinreichender Sicherheit ableiten.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität ergeben sich Vorteile in Bezug auf die körperliche Funktion und die soziale Funktion</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf, <b>62,9</b> vs <b>62,7</b>%. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die im Daratumumab-Arm häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (50,0%), Infektionen (32,1%) und Diarrhoe (6,6%), Fatigue (8,0%) und infusionsassoziierte Reaktionen (4%). Die Rate von Therapieabbrüchen lag bei 8% im Daratumumab-Arm gegenüber 7% im Kontrollarm.</p>	<p>Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor in dem Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>). In Bezug auf schwerwiegende UEs und Abbrüchen wegen UEs (Abbruch <math>\geq 1</math></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)
		Komponente) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst. Für die Bewertung des krankheitsfreien Überlebens und des Ansprechens auf die Therapie fehlt eine angemessene Methodik. Diese patientenrelevanten Endpunkte werden im Bericht des IQWiG nicht bewertet.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Daratumumab gehört zu einer eigenen Substanzklasse. Es wurde vom G-BA bereits zweimal bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom bewertet. Jetzt liegen zwei Studien zum Einsatz in der Erstlinientherapie vor.</p> <p>In diesem Verfahren zur Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, führt die Hinzunahme von Daratumumab zur Kombinationstherapie Lenalidomid/Dexamethason zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse. Die Ergebnisse müssen differenziert betrachtet werden.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MAIA vor, in welcher Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen wird.</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt kein Vor- oder Nachteil vor. In Bezug auf die Krankheitssymptomatik liegt</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><u>Gesamtüberlebenszeit</u></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit wird mit einem Hazard Ratio von 0,78 verlängert. Der Effekt ist statistisch signifikant. Angesichts der insgesamt deutlichen verbesserten Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom und einer Vielzahl wirksamer Zweitlinientherapien ist eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit zu früh. Die Rate von Ereignissen ist niedrig. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten waren 25% der Patienten verstorben. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte eine Separation der Überlebenskurven nach etwa 24 Monaten. Für eine belastbare Analyse der Gesamtüberlebenszeit ist eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich.</p> <p><u>Progressionsfreie Überlebenszeit</u></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wird mit einem Hazard Ratio von 0,56 verlängert. Das ist ein beeindruckender Wert und zeigt eine deutliche Überlegenheit des Daratumumab-Arms gegenüber der Kontrolle. Der geschätzte Wert des medianen progressionsfreien Überlebens von &gt;50 Monaten entspricht einem bisher nie erreichten PFS Wertes in dieser Patientengruppe. Dieses Ergebnis ist insbesondere bemerkenswert, da die eingeschlossene Patientenpopulation ein vergleichbar hohes medianes Patientenalter aufweist.</p> <p><u>Ansprechrate</u></p>	<p>insbesondere ein Vorteil zu dem Symptom Schmerzen und darüber hinaus hinsichtlich des Symptoms Dyspnoe vor. Vornehmlich in Bezug auf den Endpunkt Schmerzen wird der Vorteil als klinisch relevant erachtet. Vorteile bestehen auch im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche Funktion und soziale Funktion). Im Bereich der Nebenwirkungen liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Verblindung und zum Teil unvollständigen Messungen wird die Verzerrung abgesehen von den Endpunkten Mortalität und schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) als hoch eingestuft. Relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ergeben sich insbesondere daraus, dass in der Gesamtpopulation Patienten enthalten sind, welche für eine ASZT nach aktuellen Kriterien geeignet sind.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Effektivität von Daratumumab liegt vor allem in einer höheren Remissionstiefe. Die Daten von MAIA bestätigen die Ergebnisse der vorherigen Kombinationstherapie sowohl in der Erst- als auch ab der Zweitlinientherapie. Die hohe Rate von Patienten ohne nachweisbare Resterkrankung führt uns langsam in einen Bereich, in dem wir von krankheitsfreier Überlebenszeit sprechen dürfen.</p> <p><u>Lebensqualität und Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist in beiden Armen gleich hoch. Daratumumab erhöht das Risiko für schwere Neutropenie und für Infektionen.</p> <p>Daratumumab führt gleichzeitig zu einer Verbesserung von einigen Parametern der Lebensqualität. Je nach angewandter Methodik zeigen sich Verbesserungen im allgemeinen Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität, bei Schmerzen, auch bei Fatigue. Für den Patienten sehr relevant ist die im Daratumumab-Arm gezeigte rasche und anhaltende Reduktion der Schmerzen.</p> <p>Auffällig ist der deutliche Unterschied bei den Therapieabbrüchen, ungewöhnlicherweise mit einer doppelt so hohen Rate im Kontrollarm. Hier liegt möglicherweise eine frühe Reaktion auf Nicht-Ansprechen vor. Desweiteren hat die Dreierkombination mit einem sehr gut verträglichen Antikörper den Investigatoren eine höhere Flexibilität offenbar in der Dosierung von Lenalidomid erlaubt, so dass hier weniger Therapieabbrüche zu verzeichnen waren. Beim Multiplen Myelom ist schnell erkennbar, ob eine Therapie anspricht. Im Daratumumab-Arm lag die Zeit bis zum Abfall des Paraproteins bei 1 Monat. Besonders in der MAIA Studie hervorzuheben ist der geringe Anteil an Neuropathien durch die Nichtverwendung von Bortezomib in diesem Therapieregime. Gerade bei älteren und alten Menschen kann bereits eine Grad 2</p>	<p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen 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>und somit lebensqualitätseinschränkende Neuropathie zu einer erheblichen Einschränkung im Alltag und auch zum Verlust der Selbstständigkeit führen.</p> <p><u>Was ist die beste Erstlinientherapie?</u></p> <p>Was wie eine Plethora unüberschaubarer Therapieoptionen wirkt, ist für Patienten und Behandler ein Segen. Gerade bei älteren und komorbiden Patienten erhöhen verschiedene Therapieoptionen mit unterschiedlichen Nebenwirkungsspektren die Chance, eine im umfassenden Sinn „personalisierte“ Therapie durchführen zu können. Im indirekten Vergleich wirkt die Kombination Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason etwa gleich wirksam wie Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednison (DVMP). Der signifikante Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit in ALCYONE zugunsten von DVMP ist vor allem durch die deutlichere schlechtere Prognose im Kontrollarm bedingt. Der Kontrollarm in der MAIA Studie zeigt im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben eine Überlegenheit zum Kontrollarm in der ALCYONE Studie von ca. 1 Jahr. Erforderlich sind jetzt Metaanalysen an individuellen Patientendaten zur Identifikation von biologisch und klinisch definierten Subgruppen, die von der jeweiligen Therapie am meisten profitieren.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGM0 und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
3. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
4. Mateos EM, Dimopoulos MA, Cavo M et al.: Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 378:518-528, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714678](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678)
5. Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 380:2104-2115, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817249](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249)

### 5.10 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	05.06.2020
Stellungnahme zu	Daratumumab (Darzalex ®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten und Arzneimitteln im Vertrieb und in Entwicklung für Patientinnen mit malignen Erkrankungen möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Daratumumab (Darzalex®) in dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet „Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason“ Stellung nehmen</p>	
<p><b>Wegfall des Abschnittes „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“</b></p> <p>Nach Auskunft des IQWiG wird beding durch die besondere Situation der Corona-Pandemie auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet. Mit Wegfall dieses Abschnittes, der für die Nachvollziehbarkeit und Ableitungen der Positionen des IQWiG wichtig ist, leidet die Transparenz des AMNOG-Verfahrens. Nicht zuletzt ist dadurch auch der Stellungnahmeprozess für alle Beteiligten beeinträchtigt, da die Stellungnehmer auf etwaige Kritikpunkte und Argumente des IQWiG in Unkenntnis derselben nicht eingehen können. Insbesondere vor dem Hintergrund der neu in Kraft getretenen Modulvorlage wäre es wünschenswert, diesen für das Verständnis der Argumentation wichtigen und häufig notwendigen Abschnitt</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wieder aufzunehmen und, wie bisher üblich, als Bestandteil der Nutzenbewertung darzustellen.</p> <p>Auf inhaltlicher Ebene ist dieser Abschnitt besonders für die Themen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die Bewertung dargestellter Studienendpunkte sowie für methodische Aspekte relevant. Vor dem Hintergrund, dass das Multiple Myelom als eine chronische Krebserkrankung zu verstehen ist, wäre es in der vorliegenden Nutzenbewertung wichtig gewesen zu erfahren, wie die Auseinandersetzung z.B. mit den Studienendpunkten seitens des IQWiG erfolgt ist.</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)
	Hinsichtlich der  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Daratumumab (D-521 + D-522)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. Juni 2020  
von 10.00 Uhr bis 11.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Barbus  
Herr Dr. Klee

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Lebioda  
Frau Dr. Lechner

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

Frau Dr. Jansen  
Herr Nouvertné

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Hliscs  
Frau Rieder

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

Herr Dr. Drießen  
Frau Dr. Huschens  
Herr Dr. Potthoff  
Herr Dr. Sindern

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Herr Dr. Kaskel  
Frau Ullraum

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Oncopeptides AB:**

Herr Dr. Harlin  
Frau Dr. Hofstetter-Springauf

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

Frau Dr. Kurucz

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

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Knop  
Frau Prof. Dr. Weisel  
Herr Prof. Dr. Scheid

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zum mündlichen Stellungnahmeverfahren im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Erster Tagesordnungspunkt:

Kombibewertungsverfahren Daratumumab, zum einen als Behandlungsoption für Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind; als Zweites für eine Patientengruppe, die für die Stammzelltransplantation nicht geeignet ist: Daratumumab jeweils in Kombination mit unterschiedlichen Wirkstoffen. Im ersten Verfahren, also dem für die Stammzelltransplantation geeigneten Patienten, haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen Janssen-Cilag als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Studiengruppe multiples Myelom und die GMMG, die Amgen GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Oncopeptides AB, habe ich noch nie gehört, dann Sanofi-Aventis GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Im zweiten angeschlossenen und verbundenen Verfahren haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen wieder der pharmazeutische Unternehmer, dann auch wieder die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die DSSM und die GMMG, AbbVie GmbH & Co. KG, Amgen, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Celgene, MSD Sharp & Dohme, Oncopeptides AB, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai 2020. Ich will an der Stelle darauf hinweisen – das werden wir gleich im anderen Verfahren auch noch haben –, dass wir hier eine etwas verkürzte IQWiG-Dossierbewertung haben. Es fehlen die Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers durch das IQWiG. Das hat hier zum einen Janssen kritisch angemerkt, der vfa hat das bei späteren Bemerkungen auch angemerkt. Das ist den Erschwernissen der Bewertung durch COVID geschuldet, die jetzt so langsam bei uns in den Nutzenbewertungsverfahren aufschlagen. Wir geben Ihnen selbstverständlich im Rahmen der Anhörung die Möglichkeit, zu der einen oder anderen fehlenden Bemerkung des IQWiG oder zu der einen oder anderen Herleitung, was die Plausibilität bestimmter Aussagen des IQWiG angeht, noch erweitert Fragen zu stellen, sodass wir hier vielleicht den einen oder anderen Punkt noch klären können, sodass möglicherweise bestehende Unklarheiten beseitigt werden können.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Janssen-Cilag GmbH, müssten anwesend sein: Herr Drießen, Frau Dr. Huschens, Herr Dr. Potthoff und Herr Dr. Sindern, für die DGHO Herr Prof. Wörmann, Herr Prof. Knop und Frau Prof. Dr. Weisel, ja, für die GMMG Herr Prof. Dr. Goldschmidt, vom Universitätsklinikum Köln Herr Prof. Scheid, ja, für AbbVie Frau Dr. Barbus und Herr Dr. Klee, Frau Lebioda und Frau Dr. Lechner für Amgen, Frau Dr. Jansen und Herr Nouvertné für Bristol, ja, Frau Hliscs und Frau Rieder für Celgene, Herr Dr. Kaskel und Frau Ullraum für MSD, Herr Dr. Harlin und Frau Dr. Hofstetter-Springauf für Oncopeptides, Herr Hahn für Sanofi.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi):** Herr Hahn ist nicht anwesend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Dr. Kurucz für Sanofi, Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann können wir beginnen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend zu den in Rede stehenden Dossierbewertungen Stellung zu nehmen und dann würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde gehen, die sich auf beide Verfahren, also stammzellgeeignete und nicht stammzellgeeignete Patienten bezieht. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Dr. Sindern, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Zunächst möchte ich Ihnen gerne meine Kollegin und die Kollegen vorstellen, die heute mit mir Ihre Fragen zu Daratumumab beantworten.

Frau Dr. Susanne Huschens ist zuständig für die methodischen Fragen des Dossiers. Sie kennen bereits aus früheren Anhörungen Herrn Dr. Dietrich Potthoff, der zusammen mit Frau Dr. Huschens verantwortlich für die Erstellung der Dossiers war. Beide gehören zu der Abteilung Marktzugang. Herr Dr. Stefan Drießen ist in der Medizinabteilung verantwortlich für Daratumumab im Fachbereich Multiples Myelom. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Janssen in der Abteilung Marktzugang den Bereich, der die Nutzenbewertung betreut.

Mit den beiden heute zu besprechenden Studien, MAIA und CASSIOPEIA, sind bereits fünf direkt vergleichende Studien mit Daratumumab in verschiedenen Linien für die Nutzenbewertung vorgelegt. In den Leitlinien gehört Daratumumab mittlerweile zu den zuvorderst genannten Optionen, und man kann damit sagen, dass es einen hohen Stellenwert für die Versorgung hat.

Für beide Patientenpopulationen sieht das IQWiG keinen Vorteil durch die jeweiligen Kombinationen mit Daratumumab. Für die Studie MAIA kommt das IQWiG zu einer Bilanzierung, in der sich Nutzen und Nachteil die Waage halten. Die Studie CASSIOPEIA wurde als nicht geeignet für die Fragestellung angesehen.

Wir haben in den Dossiers und Stellungnahmen dargestellt, warum aus unserer Sicht die Patienten von den Daratumumab-Kombinationen im Vergleich zu den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien mehr profitieren.

Zunächst zur MAIA, bei den nicht für Stammzelltransplantationen geeigneten Patienten: Die MAIA ist bezüglich des Studienprotokolls die Schwesterstudie zur Studie ALCYONE, die im letzten Jahr durch den G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet wurde. Wir sehen auch für die neue Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason die Evidenz für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegeben. Die Studie hat in drei der vier Endpunktkategorien einen Vorteil der Kombination mit Daratumumab gezeigt, in der Morbidität, der Lebensqualität und der Verträglichkeit. Hervorzuheben sind hier die Vorteile im EORTC QLQ-C30. In der Symptomskala Schmerz wird eine signifikante Verzögerung der Verschlechterung um fast eineinhalb Jahre gezeigt; ebenfalls im Symptom Dyspnoe wird die Verschlechterung signifikant verzögert. In der Lebensqualität zeigt sich der Vorteil in den physischen und sozialen Funktionen.

Im Bereich der Nebenwirkungen sieht das IQWiG mehr Schaden als Nutzen und kommt so in der Bilanz zu keinem Zusatznutzen. Die Bewertung der Verträglichkeit ist daher aus unserer Sicht heute die wichtigste Frage für die Nutzenbewertung der Studie MAIA. Hier ist

insbesondere der Vorteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE, bei denen es zu einer 59-%igen Risikoreduktion kommt, in der Gewichtung zu berücksichtigen. Mit dem Dossier haben wir bereits den großen Vorteil unter Daratumumab dargestellt, der sich aus der Analyse des Abbruchs aller Therapiekomponenten ergibt. Der Vorteil, der sich aus dieser Analyse zeigt, ist insofern klar interpretierbar, als dass bei Abbruch aller Komponenten mit Sicherheit kein tolerierbares Regime mehr vorliegt, womit der Patient eine Chance auf ein wirksames Regime verliert. Mit der schriftlichen Stellungnahme haben wir zusätzliche Auswertungen zum Abbruch aufgrund von UE einzelner Komponenten vorgelegt, wodurch die Schlussfolgerung des klaren Vorteils der Daratumumab-Kombination in diesem Endpunkt gestützt wird. Damit besteht aus unserer Sicht insgesamt auch ein Vorteil in der Kategorie Verträglichkeit, sodass in der Gesamtbilanzierung zusammen mit den Vorteilen in der Morbidität und der Lebensqualität ein Zusatznutzen von Daratumumab auch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zu sehen ist.

In der zweiten Studie heute, der CASSIOPEIA – das ist die, die Sie zuerst besprechen wollen, Herr Prof. Hecken – wird die Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in der Induktion vor einer Stammzelltransplantation untersucht. Die Studie hat bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten unter Daratumumab gezeigt, mit einer Risikoreduktion von 57 Prozent zu versterben. Das Hazard Ratio beträgt 0,43, was ich noch einmal nenne, da es in zwei Tabellen in Modul 4 zu einem Tippfehler gekommen ist. Vorteile zeigen sich auch in der Morbidität – wieder in der Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Schmerzes – sowie in der Lebensqualität. Der Nutzen wird nicht durch Nachteile in der Verträglichkeit eingeschränkt.

Die für die zweite Studie heute wichtigste Frage ist aus unserer Sicht, ob die CASSIOPEIA zur Ableitung eines Zusatznutzens im Anwendungsgebiet geeignet ist. Genau geht es um die Eignung von Teil 1 der Studie, der vor dem Beginn der Erhaltungstherapie endet und Grundlage der Zulassung ist, sowie ob Teil 2 der Studie, in dem eine Erhaltungstherapie untersucht wird, die Aussagekraft von Teil 1 infrage stellen kann.

Für die patientenrelevanten Endpunkte, die während der Laufzeit von Teil 1 der Studie erhoben wurden, ist die Studie CASSIOPEIA aus unserer Sicht ganz offensichtlich für die Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet. Die patientenrelevanten Endpunkte, die zur Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit vorgelegt wurden, sind von einer Erhaltungstherapie im Anschluss nicht betroffen. Allein aufgrund dieser Endpunkte ergibt sich bereits ein Zusatznutzen. Aber auch die Ergebnisse, die zeitlich nach dem Ende von Teil 1 der Studie erfolgen, nachdem der Teil 2 der Studie begonnen hat, sind aussagekräftig für die vorliegende Fragestellung. Das betrifft in erster Linie die Time-to-event-Analyse zum Gesamtüberleben. Das möchte ich kurz erläutern.

Alle Analysen wurden als ITT-Auswertung für die Studienpopulation von Teil 1 vorgenommen und sind damit in keiner Form von Teil 2 beeinflusst, was als wichtige Voraussetzung der Eignung der Studie für die Fragestellung zu nennen ist. In der Versorgungsrealität schließt sich an die Induktion und Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid an; das gilt auch für die Induktion mit der Daratumumab-Kombination. Der Effekt dieser Erhaltungstherapie besteht darin, dass sie den Zustand der Remission, der nach Induktion und Stammzelltransplantation erreicht wurde, so lange wie möglich aufrecht hält. Der Unterschied, der im Gesamtüberleben in der CASSIOPEIA gezeigt wurde, ist der Unterschied, der sich durch die Induktion mit der Daratumumab-Kombination ergibt. Diese Aussage ist

möglich, da es nach dem Ende von Teil 1 der Studie zu einer Rerandomisierung gekommen ist und die Patienten in beiden Armen somit nicht unterschiedlich behandelt wurden.

Auch das Fehlen einer Lenalidomid-Erhaltung in der Studie stellt die Eignung von Teil 1 der CASSIOPEIA für die Nutzenbewertung nicht infrage. Eine Lenalidomid-Erhaltung würde in beiden Armen gemacht werden, und insofern wäre ein Unterschied, der nach der Erhaltung mit Lenalidomid erhoben würde, auf den Unterschied, der sich durch die Induktion ergibt, zurückzuführen sein. Wenn man dies in Zweifel ziehen wollte, müsste man die Annahme machen, dass eine Lenalidomid-Erhaltung einen größeren Effekt im Kontrollarm mit VTd zeigt, der gewissermaßen die Vorteile, die sich aus der Induktion mit der Daratumumab-Kombination ergeben haben, im Anschluss kompensiert. Das würde eine Interaktion zwischen der Lenalidomid-Erhaltung und der Vortherapie voraussetzen. Dann müsste der Effekt der Erhaltung nicht allein von der Tiefe der Remission durch die Induktion, sondern auch von der spezifischen Kombination in der Induktion abhängen. Für eine solche Abhängigkeit der Wirkung von Lenalidomid von der vorherigen Therapie gibt es keinerlei Hinweise, wie wir im Dossier und der Stellungnahme dargestellt haben.

Aus unserer Sicht ist die Studie CASSIOPEIA damit nicht nur für die Nutzenbewertung geeignet; sie belegt auch in allen drei Nutzenkategorien einen Zusatznutzen für die Induktion mit Daratumumab VTd, der nicht durch Nachteile in der Verträglichkeit infrage gestellt wird. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. – Ich habe einleitend sofort eine Frage. Ich beginne mit der CASSIOPEIA-Studie, auf die Sie zuletzt rekurriert hatten, die bekanntermaßen zwei Teile umfasst. Wir haben eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Therapiesituation bestimmt, welche auch die Phase der Erhaltungstherapie beinhaltet. Laut EPAR wird diese Erhaltungstherapie bekanntermaßen Gegenstand einer späteren Bewertung sein. Deshalb meine Frage an alle, vielleicht insbesondere an die Kliniker: Ist zur Beurteilung des Zusatznutzens von Daratumumab möglicherweise die Situation gegeben, dass man ausschließlich die Ergebnisse der Induktions- und Konsolidierungsphase (also Teil 1 der Studie) separat von der Erhaltungstherapie, also von Teil 2 der Studie, betrachtet? Das ist in der Dossierbewertung infrage gestellt worden.

Dann würde mich – auch bezogen auf die Kliniker – interessieren, wie der Stellenwert von Daratumumab in der Erhaltungstherapie in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, prognostisch eingeschätzt wird.

Dann eine Frage an die Kliniker zu der MAIA, also für die zweite Patientengruppe: Wir sehen in den Daten hinsichtlich des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Unterschied. Gleichzeitig stehen sich Vorteile hinsichtlich der Symptome Schmerzen, Dyspnoe sowie der körperlichen und sozialen Funktionen und Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen gegenüber. Wie ist das in der Gesamtschau aus Ihrer Sicht klinisch zu bewerten? – Ich sehe jetzt Herrn Prof. Wörmann. Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank. – Wenn Sie einverstanden sind, würde ich es gern nacheinander abarbeiten. Dann würde ich jetzt gerne mit der Frage der Erhaltungstherapie anfangen. Die Frage der Erhaltungstherapie wird seit fast zehn Jahren diskutiert; das geht sowohl über Bortezomib, nach Thalidomid nach Lenalidomid, und Lenalidomid hat sich durchaus als eine Art Standard etabliert.

Für uns ist die Frage der Daratumumab-Erhaltungstherapie höchst relevant und nicht geklärt. Es ist völlig sinnvoll, dass hier eine randomisierte Studie an die Induktionstherapie angeschlossen wurde. Wir können zum jetzigen Zeitpunkt, da das die gut prognostischen Patienten sind – das sind die jungen Patienten, die autolog transplantiert werden –, überhaupt nicht erwarten, dass jetzt schon ein Unterschied herauskommen wird. Das wird Jahre dauern, bis das aussagekräftig ist. Wir würden das gerne trennen. Wir würden uns zum jetzigen Zeitpunkt aus medizinischer Sicht nicht aus dem Fenster hängen und sagen: Daratumumab ist eine sinnvolle Erhaltungstherapie oder nicht. Wir würden zum jetzigen Zeitpunkt sagen: Wir sollten schauen, das ist die beste Induktionstherapie, dann kommt die autologe Stammzelltransplantation und würden die Frage der Daratumumab-Erhaltungstherapie auf die Zukunft vertagen. Wir können uns in Leitlinien dazu jetzt nicht äußern. Wir würden auch vorschlagen, das nicht zu vermischen. Ich weiß nicht, ob sich Herr Goldschmidt – Sie sind lange mit der Erhaltungstherapie vertraut – vielleicht sich dazu äußern möchte, Herr Hecken, wenn es Ihnen recht ist.

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

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ja, gern gebe ich einen Kommentar. – Die Erhaltungstherapie ist ein Standard, aber wie bereits ausgeführt, müssen wir Induktion und Erhaltungstherapie trennen. Wir alle wissen, dass die Lebenserwartung der Myelompatienten erfreulicherweise entscheidend verbessert worden ist, sodass wir hier gar kein Ergebnis im Augenblick für die Erhaltungstherapie erwarten können. Mein Credo ist: Die Studie ist aus meiner Sicht ordnungsgemäß aufgebaut, sodass man unabhängig von der Erhaltungstherapie die Bewertung vornehmen kann und letztendlich: Die Daratumumab-Erhaltungstherapie ist innovativ, aber meiner Ansicht nach heute nicht zu besprechen, da zu wenig Follow-up ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Goldschmidt. – Dann Herr Wörmann weiter, dann Frau Weisel und dann Herr Sindern.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn wir jetzt bei der Erhaltungstherapie bleiben, würde ich vielleicht erst später etwas dazu sagen. Ich würde erst etwas zu der MAIA sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Prof. Weisel, dann Herr Sindern.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich möchte unterstützen, was Herr Wörmann und Herr Goldschmidt gesagt haben. Ich denke, dass die Studie vom Aufbau her wirklich geeignet ist, den ersten Teil ausreichend zu beurteilen. Zur Erhaltungstherapie noch ganz kurz aus klinischer Sicht: Wir haben die Lenalidomid-Erhaltungstherapie als Standard und zugelassen. Wir haben in allen bisherigen Studien mit neuen Substanzen gesehen, dazu zählt auch Bortezomib, dass Erhaltungstherapie besser ist als keine Erhaltungstherapie. Wir haben zum Glück wenige Patienten, die die Lenalidomid-Erhaltungstherapie nicht vertragen; das gibt es aber. Insofern ist es aus wissenschaftlich-klinischer Sicht wichtig, hier noch einmal Daten zu möglichen Alternativtherapien und effektiven Alternativtherapien zu generieren.

Aber kurz zum ersten Teil: Mir ist noch wichtig, zu sagen, dass ich aus meiner Sicht eine ausnehmend hohe Relevanz der Zunahme von Daratumumab zum VTd-Induktionsregime in dieser raschen Ergebnisverbesserung hinsichtlich des progressionsfreien und auch Gesamtüberlebens sehe. Das sieht man auch sehr gut. Die Induktionstherapie hat zu einer hohen und tiefen Remission geführt. Wir haben eine deutliche Verbesserung des Anteils an Patienten, die die minimale Resterkrankung eradizieren bzw. nicht mehr nachweisbar haben.

Wir wissen aus den Metaanalysen, dass sich das sehr konsequent in ein verbessertes progressionsfreies, aber auch Gesamtüberleben umsetzt, und das ist hier bestätigt. Deshalb halte ich das besonders untermauert auch noch einmal durch die Hinzunahme hier des Antikörpers aus klinischer Sicht von ganz, ganz hoher Relevanz. – Ich würde gerne zur MAIA-Studie noch was sagen, kann das aber auch später.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen wir das später, Frau Weisel. Dann machen wir zuerst mal die Sache durch. – Dann habe ich jetzt Herrn Sindern, Herrn Kuhn, Herrn Vervölgyi und Frau Behring. – Herr Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich wollte nur kurz noch einmal bestätigen, dass für die Daratumumab-Erhaltung gar keine Zulassung vorliegt. Von daher ist das aus unserer Sicht auch nicht Gegenstand des heutigen Tages, sondern es geht allein um den Zusatznutzen in der Induktionstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sindern. – Herr Kuhn, Herr Vervölgyi, Frau Behring. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank. – Ich wollte kurz feststellen, ob ich das richtig verstanden habe, was die klinischen Sachverständigen gerade gesagt haben. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass die Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation der Standard ist und wann immer möglich auch eingesetzt werden sollte, dass das beobachtende Abwarten, also keine Erhaltungstherapie, nach der Stammzelltransplantation in der Regel nicht der Standard ist, dass eine Daratumumab-Erhaltungstherapie im Moment experimentell ist. Herr Sindern hatte ausgeführt, auch gar nicht zugelassen ist. Meine Frage an die klinischen Sachverständigen wäre zunächst einmal, ob ich das richtig verstanden habe und dann, was Sie im Moment verabreichen nach einer Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason-Induktion und Konsolidierung. Sie sagen, Daratumumab ist experimentell, aber was macht man stattdessen bei den Patienten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuhn, für diese Fragen. – Ich habe Frau Weisel gesehen, die hat genickt und damit bejaht, dass Sie es richtig verstanden haben. Das muss sie aber jetzt fürs Protokoll noch sagen und dann muss sie Ihre Frage beantworten. – Frau Prof. Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Vielen Dank. – Sie haben alles richtig verstanden. Zu Ihrer Frage nach Daratumumab-VTd würden wir dann die Stammzellmobilisierung durchführen, die Hochdosis Melphalan-Therapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. Es gibt eine konsentrierte Empfehlung unserer Fachgesellschaft und auch europäischer Fachgesellschaften, dass in gewissen Situationen, Hochrisikosituationen, weiterhin auch eine Tandemtransplantation empfohlen wird, und anschließend würden alle Patienten, unabhängig von der Risikokonstellation, eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Prof. Weisel. – Gibt es dazu Ergänzungen von den anderen klinischen Experten? – Nein; ich sehe nur Kopfschütteln, also ist das so. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi, bitte schön.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich hätte auch eine Frage an die Kliniker. Wenn ich das richtig verstanden habe, wie Sie an die Studie herangehen würden, wie Sie die beurteilen würden, wäre tatsächlich, den Teil 1 separat zu betrachten, das heißt den zweiten Teil außenvorzulassen. Mir fiel eine Frage ein, als ich Ihre Ausführungen zum Therapieziel der Patienten gehört habe.

Das Therapieziel ist wahrscheinlich trotzdem noch, das Überleben zu verlängern, möglichst unter Beibehaltung der Lebensqualität und der Symptomatik. Wäre es dann nicht trotzdem notwendig, die Erhaltungstherapie gleich mit zu betrachten? Widerspricht das nicht ein wenig den Aussagen aus den Leitlinien, in denen steht, dass eigentlich die Induktionstherapie und die Erhaltungstherapie quasi als ein Therapieschritt zu sehen sind?

Die zweite Frage, weil Sie das gerade gesagt haben, Frau Weisel, ist, dass sich das tiefe Ansprechen, das die Patienten nach der Induktionstherapie hatten, auch im PFS in OS übersetzt. Das sei aus Metaanalysen bekannt. Gibt es Daten dafür, dass das zum Beispiel für das Gesamtüberleben ein valides Surrogat ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Prof. Weisel, Sie waren direkt angesprochen, dann die anderen Kliniker. – Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Ich möchte auf die direkte Frage an mich antworten. Die MRD-Negativität wird zunehmend als PRO Endpunkt aufgenommen. Es gibt hierzu auch eine Publikation der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde, die dieses Therapieziel und Remissionsstatus als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben mit einer Standardisierung der Untersuchung als anerkanntenswert empfiehlt. Es ist für uns, gerade, weil wir Gott sei Dank im Zuge einer raschen Innovation, manchmal sehr lange auf Gesamtüberlebensdaten warten dürfen, ein ganz wichtiger Endpunkt. – Bezüglich der Statistik möchte ich noch weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann dazu, dann Herrn Goldschmidt. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Vervölgyi, ich glaube, wir trennen bei uns in eine methodische und in eine ethische Fragestellung. Wir halten grundsätzlich die Erhaltungstherapie für relevant, und so haben wir es eben auch beantwortet. Bei den Patienten, die außerhalb der Studie mit Daratumumab induziert werden, ist Lenalidomid die Erhaltungstherapie. Die Frage ist jetzt, ob im Rahmen der Studie Patienten, die Daratumumab statt Lenalidomid-Erhaltung bekommen, schlechter behandelt werden und ob dies eine ethische nicht vertretbare Studie ist. Wenn man sich die reinen Daten anschaut, würden wir davon ausgehen, dass Daratumumab die wirksamere Substanz ist. Das heißt, wir hätten die Chance, die Prognose der Patienten durch eine bessere Erhaltungstherapie zu verbessern. Zumindest nach dem, was ich weiß, gibt es keine Signale, dass Patienten unter Daratumumab-Erhaltung eine schlechtere Prognose haben.

Wenn man methodisch ganz sauber wäre, könnte man sich eine Erhaltungstherapie vorstellen, bei der alle Lenalidomid mitbekommen und die Hälfte zusätzlich Daratumumab bekommt. Das ist für uns ein schwieriges Konzept, weil es auf die Dauer ein extrem belastendes Konzept für die Patienten wäre, und, wie Herr Goldschmidt ausgeführt hat, einen Teil von Patienten nicht für eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie qualifiziert, zum Beispiel aufgrund des Koagulopathie-Risikos, des thrombogenen Risikos. Das heißt, wir würden im Moment denken, dass die Studie, wie sie aufgezogen ist, mit einer späten Randomisierung Daratumumab gegen Lenalidomid, auf keinen Fall zulasten der Patienten geht, denn es gibt ja keine anderen Signale. Dann ist es, glaube ich, richtig, wenn wir diese Frage jetzt sauber trennen, jetzt schon zu sagen: Man muss später allen Daratumumab geben, das halten wir für außerordentlich schwierig. Deshalb glaube ich, wie wir jetzt vorgehen, ist es in der Versorgung der richtige Weg.

Zu Ihrer Frage, was MRD angeht: Ich glaube, das ist nichts anderes als das, was wir hier schon öfter diskutiert haben. MRD gibt uns Plausibilität. Es wäre ganz schwierig, wenn wir eine Studie mit einem PFS-Vorteil und einem Overall-Survival-Vorteil hätten, wenn wir nicht eine Reduktion der Tumormasse hätten. Insofern gibt uns das klinisch eine klare Plausibilität, aber es ist uns auch klar, wir richten uns nicht danach. Deshalb ist es kein Surrogatparameter in dem, was Sie sagen, es ist auch kein prädiktiver Parameter. Wenn der Patient einen leichten Anstieg von MRD hat, der immer noch weit unterhalb des Niveaus der Krankheit ist, was er vorher hatte, dann würden wir es beobachten, aber zum jetzigen Zeitpunkt brauchen wir nicht zu reagieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Als Nächstes noch Herr Goldschmidt und Herr Scheid, dann frage ich Herrn Vervölgyi, ob seine Frage beantwortet ist. Dann kommt Herr Sindern noch dazu, Frau Wenzel-Seifert und Herr Kuhn. – Jetzt Herr Goldschmidt und Herr Scheid.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ich wollte noch einmal betonen, dass meiner Ansicht nach die Studie am heutigen Tag getrennt betrachtet werden sollte. Die Frage: Was bezwecken wir mit dieser Therapie – Induktion, Transplantation, Langzeittherapie? Wir wollen Patienten in Langzeitremission bekommen. Da ist das Wort „MRD“ gefallen. Ich finde es wichtig, dass wir diese Daten haben. Es gibt eine internationale Aktivität, an der sich auch deutsche Studiengruppen beteiligen, wo wir versuchen, diese MRD in ihrer Aktivität in Langzeitprognose umzusetzen. Mein Votum ist noch einmal: Wir sollten die Induktion klar von der Erhaltungstherapie trennen. Das Ziel ist es, durch diese Induktion, Transplantation, Erhaltung, Langzeitremission bei 30, 40 Prozent der Patienten zu erreichen, und das korreliert mit MRD-Negativität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Goldschmidt. – Jetzt Herr Prof. Scheid, dann Frage an Herrn Vervölgyi: Frage beantwortet? Dann Herr Sindern, Frau Wenzel, Herr Kuhn. – Herr Scheid. – Das wird nach hinten geschoben. Herr Vervölgyi, ist die Frage beantwortet? Sonst Nachfrage.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine Rückfrage hätte ich noch. – Wenn man diese Studie nach Teil 1 trennen würde, wäre die Frage: Welche Endpunkte würde man betrachten? Wenn man sich das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 101 Tage ungefähr nach Stammzelltransplantation anschaut, wenn sich das so abzeichnet, wenn man sich Kaplan-Meier-Kurve anschaut, sieht man überhaupt keinen Unterschied. Das heißt, der Effekt beim Gesamtüberleben in dieser Studie ist, behaupte ich einmal, nicht wirklich im Sinne der Fragestellung, die wir hier in der Nutzenbewertung haben, zu interpretieren. Deshalb wäre die Frage, welche Endpunkte man sich sonst betrachten sollte. Eine weitere Frage dazu hätte ich noch, wiederum an die Kliniker: Wäre das nicht nur eine Punktaufnahme, quasi eine Momentaufnahme zu dem Zeitpunkt, an dem man schaut? Danach geht für die Patienten einfach weiter in ihrer Therapie und in ihrer weiteren Erkrankungsgeschichte.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zum einen freue ich mich, dass wir in die Diskussion über alternative Endpunkte bei Patienten mit sehr langer Lebenserwartung eintreten. Zum jetzigen Zeitpunkt kann ich Ihnen nicht folgen, wenn Sie sagen, dass wir am Ende der Daratumumab-Therapie das Überleben anschauen müssen. Wir gehen natürlich davon aus, dass die Qualität der Remission, die wir mit der Induktion erreichen, einen langfristigen Einfluss auf die

Überlebenszeit der Patienten hat. Deshalb glaube ich, dass das Overall Survival der wichtige Punkt bei diesen Patienten ist. Gerade auch; wir reden nicht über die jüngeren Patienten. Das ist der patientenrelevante Endpunkt. Ich glaube trotzdem, dass wir über Zwischenschritte nachdenken müssen, deswegen haben wir weiter MRD und für uns weiter Progressionsfreies Überleben mit hereingetan, aber Overall Survival nicht zu betrachten, wundert mich ein wenig als Rückmeldung. Wir müssen auch bei MAIA gleich noch diskutieren, wenn es um die Toxizität geht. Nein, da würde ich unsere Strategie nicht ändern und sehe eigentlich auch keinen guten Grund, die Endpunkt-Diskussion so fundamental umzuwälzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Scheid wieder in der Leitung, dann Frau Weisel. Danach würden wir Herrn Sindern das Wort erteilen und dann stellen wir neue Fragen. – Bitte schön, Herr Scheid.

**Herr Prof. Scheid (Universitätsklinikum Köln):** Entschuldigung, ich bin gerade aus der Sitzung herausgeflogen. – Ich will den Punkt von eben aufgreifen und unterstützen. Natürlich ist Gesamtüberleben für die Patienten der ultimative Endpunkt, aber eine Summation der Therapielinien, Therapieschritte, auch der Begleiterkrankungen, Zweitmalignome usw. also eine lange Liste an Effekten, die sich alle in die Gesamtüberlebensrate summieren. Jetzt ist unsere Aufgabe – das tun wir in den Studien auch selber –, dass wir Therapieabschnitte in ihrem Beitrag zum Gesamtergebnis beurteilen. Da müssen wir versuchen, sinnvolle Abschnitte einzuteilen. Das wäre beispielsweise eine Therapielinie, wenn die Therapie gleichförmig durchläuft oder, wie beim Beispiel CASSIOPEIA, praktisch die Induktions- und Hochdosisphase als Therapieabschnitt in Wirkung und Verträglichkeit betrachten. Das, glaube ich, ist der Gegenstand der heutigen Besprechung, dass wir diesen sinnvollen Therapieabschnitt für sich stehend beurteilen und die Erhaltungstherapie ganz bewusst davon abkoppeln. Das tun wir in vielen Studienkonzepten auch so, und das ist, glaube ich, eine wissenschaftlich valide Art der Betrachtung dieses Therapieabschnitts.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Scheid. – Jetzt hat Frau Wenzel-Seifert eine Frage dazu. Dann würde ich zunächst Frau Wenzel das Wort geben, bevor Frau Prof. Weisel zu dem Komplex antwortet. Vielleicht kann man das dann noch aufnehmen. – Frau Wenzel-Seifert, bitte schön.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe tatsächlich dazu eine Frage. In Ihrer Stellungnahme haben Sie dargelegt, dass die Daten, die zu Teil 1 erhoben worden sind, auf der Basis dieser ersten Randomisierung gelaufen sind. Es steht aber auch ausdrücklich drin, dass Ereignisse mit eingeflossen sind, die im Teil 2, also unter Erhaltungstherapie, aufgetreten sind. Insofern habe ich ein wenig ein Verständnisproblem, wie man den Teil 1 komplett von dem Teil 2 trennen möchte, wenn man hier Ereignisse aus dem Teil 2 hat. – Das ist das eine.

Ich bin auch der Meinung wie Herr Wörmann, dass man sich das Gesamtüberleben anschaut, das hat eine lange Tradition und bislang beim multiplen Myelom durchaus zu verwertbaren Ergebnissen führt. Dargestellt wurden auch Morbiditätsendpunkte und Lebensqualitätsendpunkte, die wahrscheinlich auch teilweise aus dem Teil 2 sein werden, abgesehen von der Safety. Die zweite Frage, die ich noch nicht ganz verstanden habe, ist: Nach Teil 1 wurde neu randomisiert. Kann ich mir das so vorstellen: Wenn Daten des Teil 1 mit der Brille der ersten Randomisierung betrachtet werden, dass dann zumindest diese Erhaltungstherapien in den beiden Armen gleich verteilt sind? Das heißt, dass die

Interventionspatienten und die Vergleichspatienten zu gleichen Anteilen Daratumumab bzw. Mischformen bekommen haben. Das ist das eine.

Die andere Frage ist, dass wir mit Daratumumab, wenn ich das richtig verstanden habe, eine Erhaltungstherapie haben, die nicht zugelassen wurde. – Vielleicht erst einmal diese beiden Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. Wenn Sie beim nächsten Mal das Wort ergreifen, bitte das Mikrofon ein wenig hochziehen, man konnte es verstehen, es war aber etwas mühsam. – Jetzt habe ich Herrn Sindern dazu, dann Frau Prof. Weisel. – Herr Dr. Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich kann, glaube ich, dazu gut antworten und die Frage von vorhin noch einmal aufgreifen. Selbstverständlich gehört das Gesamtüberleben zu den wichtigen Endpunkten, und aus unserer Sicht ist das gerade in dieser Studie sehr gut auswertbar. Man kann sagen, nach der Rerandomisierung sind die Patienten gleichbehandelt worden, aber die Fragestellung in Teil 2 der Studie ist eine andere. Da geht es um die Daratumumab-Erhaltungstherapie, und das ist hier nicht relevant. Relevant, denke ich, für dieses Verfahren ist, dass die Patienten nach der Rerandomisierung in beiden Armen aus der ersten Randomisierung gleichbehandelt wurden. Es gibt deshalb keinen Unterschied, der sich auf unsere Fragestellung hier auswirken würde.

Die andere Frage ist die zweite. Was hätte eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei diesen Patienten gemacht, wenn man sie gegeben hätte? Da haben wir auch nichts anderes gesagt, als dass eine Lenalidomid-Erhaltung leitlinienkonform – und das entspricht auch der zVT – dann in der Erhaltungstherapie gegeben werden müsste. Aus unserer Sicht würde der Zustand, der durch die Induktion und nach der Stammzelltransplantation erreicht worden ist, durch diese Lenalidomid-Therapie in beiden Armen erhalten werden. Insofern geht der Unterschied im Gesamtüberleben – und das muss man hervorheben, man sieht diesen Unterschied bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt, das ist bemerkenswert – auf die Induktion zurück. Insofern ist das für den Teil 2 auswertbar.

Natürlich hätte eine Lenalidomid-Erhaltung einen Einfluss auf das Überleben, aber der Unterschied, den ich jetzt sehe, lässt sich der Induktion zuordnen. Wenn man das in Zweifel ziehen wollte, müsste man eine ganz bestimmte Annahme machen, nämlich, dass es zu einer Interaktion kommt, die dazu führt, dass die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nicht allein von der Tiefe der Remission abhängt, sondern auch davon, mit welcher Induktionstherapie diese tiefe Remission erreicht würde. Man müsste annehmen, dass eine Lenalidomid-Erhaltung nach Induktion mit VTd im Kontrollarm eine höhere Wirkung hätte als im Interventionsarm, sodass es sozusagen zu einer Kompensation kommt und die Erhaltungstherapie nach der VTd-Induktion, also den Vorteil, den ich durch die Induktion mit Daratumumab habe, wieder ausgleichen würde. Es gibt keine Hinweise, dass es so etwas gibt und auch keine biologische Rationale. Insofern kann man den Teil 1 der Studie sehr gut auch für das Gesamtüberleben heranziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Ausführungen. – Frau Prof. Weisel, dann habe ich Herrn Kuhn.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** ich möchte noch mal ganz kurz auf die wichtige Frage von Herrn Vervölgyi bezüglich der Overall-Survival-Kurve zurückkommen. Es ist ganz richtig: Wir würden eine frühe Separation sehen, wenn sich die beiden Induktionsregime durch das

unterscheiden würden, worum wir beim Myelom ganz lange gekämpft haben, nämlich Frühmortalität zu vermeiden. Wir haben früher einen signifikanten Prozentsatz an Patienten in der Induktion verloren, manchmal mehr als 10 Prozent. Die jetzigen Regime – und das war auch schon der Standardarm –, bestehend aus Proteasominhibitor, Immunmodulator und Dexamethason haben schon dazu geführt, dass wir diese Frühmortalität überwunden haben. Der Gesamtüberlebensunterschied kann sich daher erst über diese Tiefe der Remission transportieren und kommt erst später, auch wenn er aus der Induktion kommt. Das ist unsere klinische Sichtweise auf diese Kurve.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt hat sich Herr Goldschmidt noch dazu gemeldet, dann Herr Kuhn, und danach würde ich gern zur MAIA übergehen. – Herr Goldschmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ich wollte Frau Weisel sehr zustimmen; wir reden über eine Progressionsrate von 2,5 Prozent unter solchen modernen Induktionstherapien. Deshalb ist da gar nicht zu erwarten, dass während der Induktionstherapie ein Overall-Survival-Effekt auftreten kann. Wir sind jetzt in einer Phase, in der eher Infektionen und andere Dinge eine Rolle spielen. Was Frau Weisel gesagt hat, bei diesen hochwirksamen Grundbedingungen wie VTd oder VRD 2 Prozent Progression, da ist kein Unterschied im Overall Survival zu erwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Prof. Goldschmidt. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Ich hätte noch eine Frage zu CASSIOPEIA, und zwar an die klinisch-medizinischen Sachverständigen. Meine Frage zielt darauf ab, wie groß aus Ihrer Sicht der Stellenwert von thalidomidhaltigen – ob jetzt mit oder ohne Daratumumab – Induktionstherapien in Deutschland ist. Dazu wurde schon viel gesagt. Das wird meines Wissens einerseits aus historischen Gründen, aber auch aufgrund der Nebenwirkungen, insbesondere Neuropathien, gerade in Kombination mit Bortezomib, eher ungern eingesetzt. Auch in der Studie CASSIOPEIA waren die Raten an Neuropathien relativ hoch: 60 Prozent alle Grade und gerade 9 Prozent im Grad III oder IV. Könnten Sie vielleicht dazu kurz noch was sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuhn. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann dazu, dann Frau Holtkamp auch noch mit einer Frage zu CASSIOPEIA.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der erste Punkt ist genauso, wie Sie es gesagt haben. Das ist traditionell – das hat mit der Contergan Geschichte etwas zu tun –, weil Thalidomid nicht so einen guten Ruf in Deutschland hat. Auf der anderen Seite akzeptieren doch zunehmend viele Kliniker, dass die Kombination Bortezomib/Thalidomid tendenziell auf keinen Fall schlechter ist als die Cyclophosphamid-Kombination, vielleicht sogar ein bisschen besser. Deshalb ist es nachvollziehbar, dass man sich international für diese Kombination entschieden hat. Sie wissen, dass parallel jetzt das Off-label-Verfahren in der Off-label-Kommission läuft. Da geht es um die Akzeptanz von Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason. Da gibt es durchaus sehr kritische Diskussionen, ob wir sagen können, dass es gleichwertig ist. Ich glaube, es wird dazu führen, dass wir tendenziell bei uns mehr Thalidomid einsetzen werden. Das ist ein korrekter Standard.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp hatte die gleiche Frage wie Herr Kuhn. Das hat sich damit erledigt. Jetzt ergänzend Frau Prof. Weisel und dann switchen wir zur MAIA-Studie.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Vielen Dank. – Ich möchte erst einmal Herrn Wörmann unterstützen. Das hatte in der Tat vor allem historische Gründe. Wir dürfen da anerkennen, dass in Frankreich, in den Niederlanden, in Belgien, in Spanien, in Griechenland VTd das Induktionsregime ist. Wie Herr Wörmann gesagt hat, gibt es sehr viele Hinweise, dass es eher besser ist als VCd, und wir sind hier etwas in der Tradition verhaftet geblieben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weisel. – Dann zur zweiten, zur MAIA-Studie. Fragen? Wir hatten eingangs die Frage gestellt. Herr Wörmann, dazu hatten Sie noch nicht Stellung genommen. Wir sehen beim Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied. Gleichzeitig stellen sich Vorteile bei den Symptomen Schmerzen, Dyspnoe, körperlichen Sozialfunktionen und Nachteile der Kategorie Nebenwirkungen gegenüber. Wie würden Sie das aus klinischer Sicht bewerten? Das haben Sie am Anfang geschoben. Ich würde mit Ihnen anfangen, Herr Wörmann, damit wir ein bisschen mehr Feuer in die Diskussion bekommen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der kritische Punkt hier ist die Frage: Wie kann es sein, dass Sie einen beträchtlichen Zusatznutzen für Bortezomib, Melphalan, Prednison plus Daratumumab zuerkannt haben und jetzt sehen wir hier keinen Überlebensvorteil. Also ist die Frage: War die erste Studie falsch? Für uns stellt das in der Diskussion das ganze Daratumumab-Konzept infrage. Der Punkt für uns ist: Der Kontrollarm ist besser in MAIA. Der Kontrollarm läuft besser, und das heißt, es ist schwieriger, nach relativ kurzer Zeit bei wenigen Ereignissen jetzt schon einen Vorteil für Daratumumab zu zeigen. Insgesamt – und das ist ziemlich spektakulär – ist die Verträglichkeit erstaunlich anders, weil die Abbruchrate im Kontrollarm hier doppelt so hoch wie im Daratumumab-Arm ist. Es gab einen hochwertigen Arm, obwohl Patienten abgebrochen haben. Deshalb würden wir sagen: Nein, eigentlich ist der Standard nicht mehr die Viererkombination, sondern tendenziell sogar die Dreierkombination, die für die Patienten die einfachere Gabe wäre.

Es gibt eine leichte Erhöhung von Nebenwirkungen bei schweren Neutropenien, Infektionen, aber keine erhöhte Mortalitätsrate, was die Nebenwirkungen angeht. Ich habe schon gesagt, die Abbruchrate ist besser, und was gerade bei dieser älteren Patientengruppe höchst relevant ist: Es gibt hier deutliche Unterschiede, was die Lebensqualität angeht. Es gibt Unterschiede bei den Schmerzen, es gibt Unterschiede passend dazu beim Einfluss der Schmerztherapie mit Opioiden und was die Fatigue angeht. Für uns passt das eigentlich in die Richtung. Wir haben inzwischen eigentlich drei Studien, wo Daratumumab insgesamt gut verträglich ist und zumindest tendenziell die Überlebenszeit verbessert hat. Es gibt keine einzige Studie, die dagegenspricht. Deshalb würden wir sagen: Es bestätigt ALCYONE, die Nutzenbewertung, die Sie schon gemacht haben, aber die Anzahl der Ereignisse ist zu klein, um zu sagen, dass man jetzt schon einen Überlebensvorteil sehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann habe ich Frau Weisel, dann Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Vielen Dank. – Das ist mir auch noch einmal ganz wichtig. Ich habe die meisten Patienten in Deutschland in der MAIA-Studie gehabt. Der Standardarm ist unglaublich gut gewesen. Wir haben hier ein medianes PFS mit einer oralen Doppeltherapie von über 30 Monaten. Das wurde noch nie erreicht. Die Zulassung basiert auf der FIRST-Studie mit 26 Monaten. Ich hätte quasi Signifikanz zum Standardarm in der ALCYONE-Studie gehabt. Das geschätzte mediane progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm liegt

weit über 50 Monate. Wenn wir da sehen, wo wir vom Myelom herkommen, das ist ein wirklich ganz, ganz besonderes Ergebnis im positiven Sinne.

Ich möchte dazu noch zwei Punkte sagen. Die MAIA-Studie hat von allen Studien in dieser Indikation die größte Gruppe an älteren und alten Patienten eingeschlossen. Fast die Hälfte der Patienten war 75 Jahre oder älter. Das zeigt, dass die Investigatoren, die die Patienten für diese Studie aufgeklärt haben, an die Tolerabilität des Regimes glaubten. Die Dreifachkombination hat hier erlaubt – Das sieht man, das hat sich in den Studiendaten umgesetzt, was wir im klinischen Bereich gemacht haben - wenn Sie drei Medikamente zur Verfügung haben und ein Patient verträgt vielleicht das eine oder andere nicht so gut, dann haben Sie mehr Spiel. Dann können Sie zum Beispiel das Lenalidomid, und das wurde auch gemacht, früher reduzieren, weil man wusste, man hat noch einen effektiven dritten Partner. Wenn man nur eine Zweierkombination hat und da den Partner Dexamethason, dann kann man das nicht. Das führt zu diesen Abbruchsituationen in der Studie.

Noch eine letzte Anmerkung von meiner Seite zur Lebensqualität: Die MAIA-Studie hat sehr eindrucksvoll gezeigt, dass Patienten, die eine partielle Remission erreicht haben, in beiden Armen eine sehr rasche und signifikante Schmerzreduktion hatten, hier setzt sich die Remission wirklich in die rasche – und das ist gerade für diese Patientenpopulation fast noch essenzieller als für die jungen Patienten, weil es mit Mobilität zusammenhängt – Schmerzreduktion und die Zugabe von Daratumumab hat zur raschen und in einer höheren Rate Remission geführt. Die Patienten haben – das haben wir auch im klinischen Alltag gesehen – sehr rasch und nachhaltig in der Lebensqualität profitiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Prof. Weisel. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Rückfrage zur Verträglichkeit. Es ist so, dass gerade die Safety gerade dazu geführt hat, dass das IQWiG letztendlich keinen Zusatznutzen zuerkannt hat. Insofern wäre es vielleicht noch ganz wissenswert, wenn Sie noch etwas zur Verträglichkeit sagen können. Es gibt hier durchaus Nachteile. Wie schätzen Sie die ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Zunächst ist zu sagen, wenn Patienten länger auf einer Behandlung bleiben, dann akkumulieren sie auch mehr dokumentierte Nebenwirkungen, weil die nur bis 28 Tage nach Absetzen der Studientherapie dokumentiert werden. Wir sehen die wichtigste nicht hämatologische Nebenwirkung sicherlich in Infektionen und Pneumonien. Das ist ein wichtiges Thema, nicht nur in dieser Pandemiesituation, sondern generell. Das ist die wichtigste nicht hämatologische Toxizität und mag auch durchaus durch Antikörperzugabe etwas prononciert werden. Aber wir haben, denke ich, auch durch unsere Aktivitäten sehr gute Supportivmaßnahmen empfohlen und Vorgänge standardisiert, wie Patienten mit Myelom supportiv zu begleiten sind. Ich würde hier in der Nutzen-Risiko-Analyse aus klinischer Sicht ganz klar den Vorteil für diese hocheffektive Therapie sehen und sehe das andere durch konsequente Supportivtherapie zu managen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Prof. Weisel. – Nachfrage Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe keine Nachfrage, sondern eine weitere Frage. Der Vorteil, der sich hier zeigte, war vor allen Dingen beim Symptom Schmerz. Vielleicht könnten Sie das

noch einmal erläutern – das ist eine relativ frühe Therapielinie –, wie Schmerz hier einzuschätzen ist. – Bin ich schlecht zu hören?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es geht.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Was den Schweregrad anbetrifft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel. – Jetzt haben wir zunächst einmal Frau Weisel, dann Herrn Wörmann.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Wir wissen natürlich auch, dass wir bei der Schmerztherapie Supportiva haben, die Möglichkeit, so etwas zu behandeln, und wir natürlich Patienten nie mit unnötigen Schmerzen belassen. In der Studie hat man deshalb auch auf den Opioid-Bedarf geschaut. Das ist vielleicht aus klinischer Sicht wirklich das beste Mittel, Schmerz zu messen. Hier hat man gesehen, dass die Patienten erst wieder eineinhalb Jahre später auf Opioide mussten. Ich kann aus der Erfahrung mit diesen Patienten in der Studie bestätigen, dass die Patienten – wir haben ja diese springenden Knochenschmerzen, die opioidpflichtig sind und gerade ältere Patienten sehr in der Mobilität behindern – sehr rasch profitiert haben. Das war wirklich sehr eindrucksvoll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi dazu, dann Herrn Wörmann und Herrn Goldschmidt. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielleicht eine kurze Klarstellung: Wir hatten in der Dossierbewertung geschrieben, dass wir den Endpunkt den nicht-schweren zuordnen. Das beruhte maßgeblich auf der Argumentation des Herstellers, der eine Publikation angeführt hatte, nach der beim EORTC ab 66 Punkten von schwerem Schmerz auszugehen ist. Das haben wir geprüft. Das haben wir auch aus der Stellungnahme noch einmal geprüft, die der Hersteller geliefert hat, dann noch eine Publikation, die das auch nicht wirklich hergibt. Diese Publikation spricht bei 66 Punkten von „more than a little“. Trotzdem haben wir uns noch einmal die Daten aus der Studie angesehen und auf die Opioidgabe geschaut. Wenn man sieht, dass die Patienten zu zwei Dritteln in der Studie Opioide bekommen haben, würden wir davon ausgehen, dass diese Schmerzen bei den Patienten tatsächlich eher den schweren zuzuordnen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi, für diese Zwischenbemerkung. – Herr Wörmann, Herr Goldschmidt, vielleicht auch zur letzten Bemerkung.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zwei Punkte, ganz kurz, Herr Vervölgyi: Ich würde Ihnen zustimmen. Ich glaube, Patienten sind sehr belastende Schmerzen gewöhnt. Wir würden das auf der klinischen Seite immer auch als sehr relevant ansehen, weil das mit am meisten belastend ist. Vielleicht noch etwas zur Rate schwerer Nebenwirkungen: Insgesamt ist die Rate schwerer Nebenwirkungen in beiden Armen in der Studie gleich. Sie liegt bei 62 bis 63 Prozent. Das ist uns deshalb wichtig, weil die Rate schwerer Nebenwirkungen in der ersten Studie ALCYONE in beiden Armen bei 79 Prozent lag. Insgesamt haben wir also eine deutlich besser verträgliche Therapie, 15 Prozent absolut. Bei schweren Nebenwirkungen ist das ein relevanter Unterschied, auch in der Entscheidung der Kliniker, welches Therapieregime sie einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Prof. Goldschmidt.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ich wollte noch einmal das Wort von Frau Weisel aufnehmen. Was wir gelernt haben, ist, durch Supportivtherapie frühzeitig zu behandeln. Das ist sicherlich ein wichtiges Element beim Myelom, dass wir Infektionen mehr und mehr erfolgreich behandeln können. Das ist auch ein wichtiges Element auch im Gesamtüberleben. Hinsichtlich der Schmerzen: Wenn man Opiat gibt, ist es schon – meiner Ansicht nach – korreliert mit einer Beeinträchtigung durch Schmerzen für den Patienten. Hier ist es, glaube ich, mit der Quantifizierung nicht ganz so einfach wie bei einer standardisierten Therapie mit Antibiotika bei Infektionen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Goldschmidt, für diese Ergänzung. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe jetzt keine mehr. – Keine mehr. – Herr Rasch, bitte

**Herr. Dr. Rasch (vfa):** Zum Schluss möchte ich noch eine verfahrenstechnische Anmerkung loswerden. Wie Sie, Herr Hecken bereits am Anfang erwähnt haben, fehlt Corona-bedingt doch ein recht wichtiger Bestandteil in den Nutzenbewertungen des IQWiG. Das haben wir bereits in unserer Stellungnahme adressiert; das werde ich auch nicht im Detail wiederholen. Wir haben sicherlich Verständnis für Herausforderungen in dieser Zeit, und es ist für uns wichtig, dass Sie das auch als gewisses Problem ansehen; denn es leidet in gewisser Weise auch die Nachvollziehbarkeit zur Transparenz des Verfahrens. Diese Inhalte sind für ein faires Stellungnahmeverfahren enorm wichtig.

Es ist alles klar, aber wichtig wäre für uns, dass es nicht langsam zum neuen Standard wird. Wir bräuchten also eine schnellstmögliche Rückkehr zu diesen umfassenden Kommentierungen. Wir bräuchten nach Möglichkeit auch ein ungefähres Datum, ab wann wir wieder mit diesen umfassenden Kommentierungen rechnen dürfen. Eigentlich würden wir in Zukunft angesichts der neuen Anforderungen durch neue Modulvorlagen eher sogar noch mit umfassenderen Kommentierungen und Begründungen rechnen, wie das vorher war. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hatten Sie schon als Problem adressiert. Ich habe nur dargestellt, dass Sie das als Problem adressieren. Ich habe das damit nicht zu meinem Problem gemacht, weil ich damit inzidenter bestätigt hätte, dass das, was Sie sagen, dass ein faires Verfahren nicht möglich wäre, was ich so nicht sehe. Ich sage: Man kann und wir haben jetzt auch die Möglichkeit gegeben, Fragen an Herrn Vervölgyi zu stellen, um Dinge zu plausibilisieren. Ich freue mich, dass Sie alle Sehnsucht nach den umfänglichen Dossierbewertungen des IQWiG haben. In der Vergangenheit hat sich diese Freude nicht immer in dieser Form manifestiert. Ich kann Ihnen nur versprechen, dass wir as soon as possible versuchen, wieder den üblichen Standard aufzunehmen. Wir sind jetzt vom Infektionsgeschehen her, da hier keiner in nordrhein-westfälischen Schlachthöfen arbeitet oder über freundschaftliche oder verwandtschaftliche Beziehungen verfügt, so langsam wieder in der Situation, dass wir das auch ordnungsgemäß machen können.

Ich glaube, wir haben es in den letzten Wochen einigermaßen vernünftig über die Bühne gebracht. Ich kann nur an alle adressiert sagen: Ja, wir versuchen, wieder klassische Dossierbewertungen, die auch alle Kommentierungen enthalten, zu machen, das ist ganz klar. Es war nur schwierig, nicht, weil die Leute vom IQWiG zu faul waren, sondern weil wir, um Vertraulichkeit zu gewährleisten, den Leuten im Home Office nur bestimmte Teile der Dossiers übermitteln konnten. Vor diesem Hintergrund hat es kleinere Probleme gegeben. Wir kommen aber wieder dazu, dann schreiben wir es noch ausführlicher, damit Sie noch mehr haben, über

das Sie sich ärgern oder freuen können. Herr Vervölgyi, man freut sich über umfängliche Dossierbewertungen; da sieht man, wie sich die Zeiten ändern können. Es wird offenbar doch als wertvoll angesehen, was hier produziert wird. Also, das zieht sich durch die weiteren Verfahren. Wir nehmen Ihre Rüge zu Protokoll und dann schauen wir, ob irgendjemand am Ende dagegen klagt, und wenn jemand klagt, was das für eine Rolle spielt. Damit haben wir das ordnungsgemäß protokolliert. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur der Kommentar: Wir könnten niedrig dosiertes Dexamethason in das Verfahren einbringen, weil das gut gegenüber Überreaktionen bei Corona ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, unter anderem. – Herr Wörmann, okay. – Dann lassen wir das jetzt. Sollen wir das sofort mit durchwinken? Machen Sie einen Vorschlag! Wir bekommen im Augenblick so viel.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es wird jetzt im „*Nature*“ publiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist wunderbar. Ich weiß gar nicht, was sonst alles noch wirkt; wir schauen mal. – Jetzt würde ich aber Herrn Dr. Sindern die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzte Stunde zusammenzufassen. – An die Mitglieder des Unterausschusses: Die noch offenen Fragen zu dieser Dossierbewertung oder zu diesen beiden Dossierbewertungen werden wir morgen zu Beginn der Sitzung erörtern, weil wir jetzt gleich in die nächste Anhörung übergehen müssen, damit die Leute nicht zu lange warten. Wir haben heute noch ein relativ strammes Programm. – Herr Dr. Sindern, bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank, das mache ich gerne. – Für die erste Frage heute, die CASSIOPEIA, war wieder die wichtigste Frage, ob der Teil 1 der Studie für die Nutzenbewertung geeignet ist. Ich glaube, es ist deutlich geworden, dass man das sagen kann; denn sowohl bei der in Teil 2 der Studie tatsächlich untersuchten Intervention als auch – und darum ging ein Teil der Diskussion –, beim Fehlen einer Lenalidomid-Erhaltung haben wir Konsens, dass das der Standard für die Erhaltung ist, haben keinen Einfluss darauf, dass der signifikante Vorteil, der sich im Gesamtüberleben durch die Induktion mit Daratumumab-Kombination zeigt, hier in der Nutzenbewertung anerkannt werden kann; denn dieser Unterschied würde sich dann durch die Erhaltung fortsetzen.

Daher kann aus unserer Sicht der Teil 1 der Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden und die Endpunkte, die mit dem Abschluss von Teil 1 vorliegen, also Morbidität und Lebensqualität, sind von auch unberührt.

In der zweiten Studie, der MAIA, oder für das zweite Indikationsgebiet, bei den nicht für eine Stammzelltransplantation geeigneten Patienten ging es zunächst um den Stellenwert in der Versorgung. Das sind tendenziell etwas ältere Patienten. Die Studie hat einen Vorteil in der Lebensqualität gezeigt, in der Morbidität. Wir haben über die Schmerzen gesprochen. Wir hatten eine Verzögerung um eineinhalb Jahre im Schmerz-Score bekommen, aber auch die Bilanzierung in der Kategorie Verträglichkeit zeigt, dass auch allein für diese Bilanzierung hier ein Vorteil der Kombination zu sehen ist, sodass ein Vorteil in der Morbidität, der Lebensqualität und der Verträglichkeit vorliegt. – Damit möchte ich meine Zusammenfassung beenden. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an alle, die an dieser Anhörung teilgenommen, uns

Rede und Antwort gestanden bzw. Fragen gestellt haben. Wir werden das selbstverständlich zu würdigen und zu werten haben, was hier in der letzten Stunde und zehn Minuten diskutiert worden ist. Danke, dass sie da waren. Diese Anhörung ist beendet. Die nächste geht in drei Minuten weiter. – Bis gleich. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:10 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: 2019-B-097 Daratumumab**

Stand: Juni 2019

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

### Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason

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

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

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

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Daratumumab L01XC24 Darzalex®	DARZALEX ist indiziert: • in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. [...]
Lenalidomid L04AX04 Revlimid®	Multiplles Myelom Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multipllem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation. Revlimid als Kombinationstherapie mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multipllem Myelom, die nicht transplantierbar sind. [...]
Thalidomid L04AX02 Thalidomide Celgene	Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von $\geq 65$ Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.
<b>Immunstimulanzen</b>	
Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA®	Multiplles Myelom Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa- 2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen. [...]
<b>Glucocorticoide</b>	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	Onkologie Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von Zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	Hämatologie/Onkologie: [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin®	Hämatologie/Onkologie: [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...]

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

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

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

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

## **Inhaltsverzeichnis**

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

## Abkürzungsverzeichnis

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

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

## 1 Indikation

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

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

## 2 Systematische Recherche

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

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

## **3 Ergebnisse**

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

---

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

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) vom 22. März 2019.

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes.

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

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

## 3.2 Cochrane Reviews

---

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

Bortezomib for the treatment of multiple myeloma

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

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

#### Intervention/Komparator:

We included RCTs that investigated the following comparisons.

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

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

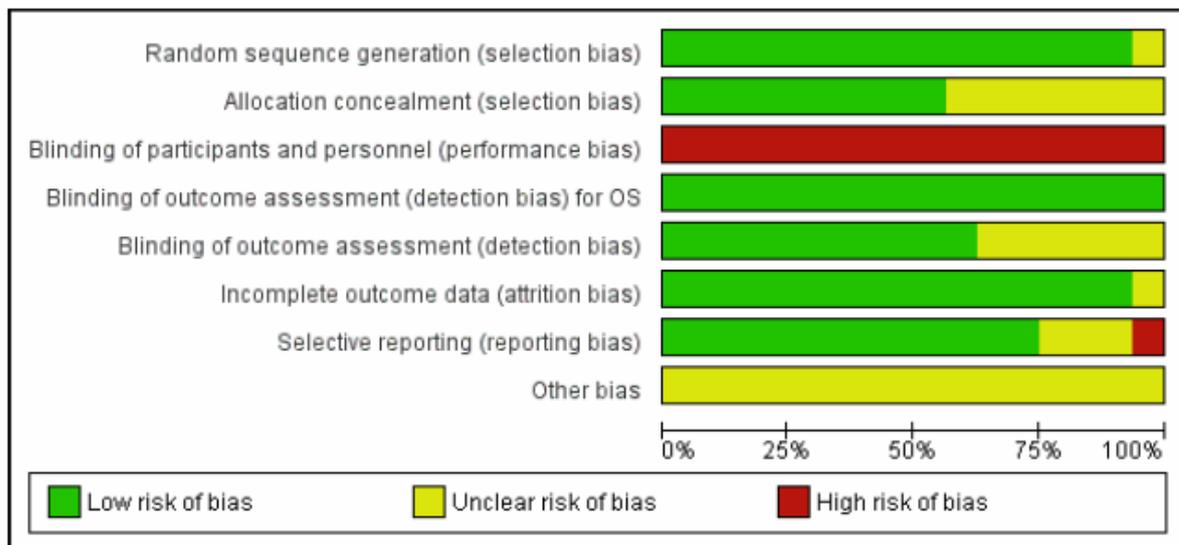
### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

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

#### Subgroup analysis - disease setting

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

#### Subgroup analysis - therapy setting

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

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

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

### 3.3 Systematische Reviews

---

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

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- adult patients with NDMM treated with ASCT

##### Intervention/Komparator:

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

##### Endpunkte:

- PFS, OS, CR, MRD, adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

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

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

##### Qualität der Studien:

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

##### Studienergebnisse:

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

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

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

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

---

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

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention/Komparator

- initial therapy for MM patients

##### Endpunkte:

- CR/nCR, ORR, PFS and OS

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

### Charakteristika der Population:

- 

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

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

## **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

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

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

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

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

#### Intervention:

- bortezomib-containing regimens

Komparator:

- placebo or other non-bortezomib-containing regimens

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three randomized controlled trials comprising 1,518 participants.

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

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

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

---

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

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention:

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

##### Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- between January 2013 and June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

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

Qualität der Studien:

- Overall, included trials presented minimal risk of bias.

Studienergebnisse:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Anmerkung/Fazit der Autoren

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

---

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

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

#### Fragestellung

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

#### Methodik

##### Population:

- newly diagnosed adult patients with MM

##### Intervention/Komparator:

- all treatment options for NTE NDMM (siehe Ergebnisteil)

##### Endpunkte:

- OS, PFS

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

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

### Studienergebnisse:

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

### Scenario analysis network meta-analysis

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

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

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

---

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

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

### **Fragestellung**

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

## **Methodik**

### Population:

- patients with MM

### Intervention/Komparator:

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

### Endpunkte:

- one or more adverse events about infection

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale & GRADE

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

### Qualität der Studien:

- Siehe Ergebnisteil

### Studienergebnisse:

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

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

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

MM multiple myeloma, IMiDs immunomodulatory drugs, CI confidence interval

### Relative risk of serious infection

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

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

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

(...)

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

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

### *Kommentare zum Review*

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

## 3.4 Leitlinien

---

### NICE, 2016 [10].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Myeloma: diagnosis and management

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

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

##### LoE/GoR

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

#### Recommendations

##### Managing newly diagnosed myeloma

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

- 1.5.3 Bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid is recommended as an option for the first-line treatment of multiple myeloma if:
  - high-dose chemotherapy with stem cell transplantation is considered inappropriate and
  - the person is unable to tolerate or has contraindications to thalidomide. [This recommendation is from Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma (NICE technology appraisal guidance 228).]

---

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

*Alberta Provincial Hematology Tumour Team*

Multiple Myeloma

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### LoE/GoR

- kein Graduierungssystem (Formulierungen im Text)

### **Recommendations**

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

### Bortezomib-Based Regimens:

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

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

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

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

VMP-VT regimen:

Cycles 1-4 (42 day cycles):

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

Cycles 5-9

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

Maintenance:

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

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

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

#### Lenalidomide-Based Regimens:

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

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

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

MPR-R regimen: Nine 28-day cycles of

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

#### Thalidomide-Based Regimens:

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

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

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

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

#### Summary:

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

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

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

Transplant Ineligible

CyBorD  
(9-12 cycles)

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

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

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

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

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

*European Society for Medical Oncology (ESMO)*

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

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Treatment recommendations for MM.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

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

### LoE/GoR

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

#### **Levels of evidence**

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

#### **Grades of recommendation**

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

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

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

## Recommendations

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

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

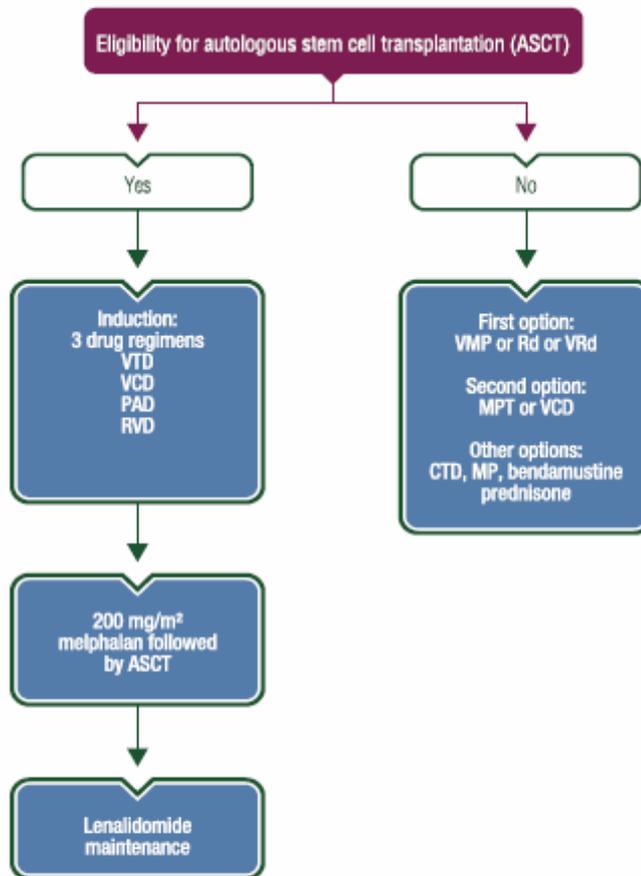
#### Consolidation:

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

#### Maintenance

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

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



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

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

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

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

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

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

### Recherche/Suchzeitraum:

- from 2005 through 2018

### LoE/GoR

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

## **Recommendations**

### Transplant Ineligible

- Recommendation 5.1. Initial treatment recommendations for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should be individualized based on shared decision making between physicians and patients. Multiple factors should be considered; disease-specific factors such as stage and cytogenetic abnormalities, and patient-specific factors including age, comorbidities, functional status, frailty status, and patient preferences should also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.2. Initial treatment of patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should include at minimum a novel agent (immunomodulatory drug or PI) and a steroid if possible (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.3. Triplet therapies for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible, including bortezomib, lenalidomide, dexamethasone, should be considered. Daratumumab plus bortezomib plus melphalan plus prednisone may also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 5.4. Physicians/patients should balance the potential improvement in response and disease control with a possible increase in toxicity. Initial dosing should be individualized based on patient age, renal function, comorbidities, functional status, and frailty status. Subsequent dosing may be tailored based on initial response and tolerability (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 5.5. Continuous therapy should be offered over fixed-duration therapy when initiating an immunomodulatory drug or PI-based regimen (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 6.1. The goal of initial therapy for transplant-ineligible patients should be achievement of the best quality and depth of remission (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 6.2. Depth of response for all patients should be assessed by IMWG criteria regardless of transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 6.3. There is insufficient evidence to support change in type and length of therapy based on depth of response as measured by conventional IMWG approaches or MRD (Type: informal consensus; Evidence quality: low, harm outweighs benefit; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendations 6.4. Upon initiation of therapy, one should define patient-specific goals of therapy. Quality of-life assessment (including symptom management and tolerability of treatment) should be assessed at each visit to determine if the goals of therapy are being maintained/met, and this should influence the intensity and duration of treatment. Redefining the goals prospectively, based on response, symptoms, and quality of life, is recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 6.5. It is recommended that patients be monitored closely with consideration of dose modifications based on levels of toxicity, neutropenia, fever/infection, tolerability of adverse effects, performance status, liver and kidney function, and in keeping with the goals of treatment. (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

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

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

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

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.05.2019

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab] OR Plasma-Cell[tiab] OR "Plasma Cell"[tiab]
3	(myeloma[tiab] OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	(("Kahler Disease"[tiab] OR myelomatosis[tiab] OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation</i> *[ti])
8	(((#7) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **Al-Ani F, Louzada M.** Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review. *Eur J Haematol* 2017;99(6):479-488.
2. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Multiple myeloma [online]. Edmonton (CAN): Cancer Control Alberta; 2015. [Zugriff: 15.05.2019]. (Clinical Practice Guideline; Band LYHE-003). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe003-multi-myeloma.pdf>.
3. **Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S.** Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. *Haematologica* 2019;104(5):1026-1035.
4. **Chen M, Zhao Y, Xu C, Wang X, Zhang X, Mao B.** Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *Ann Hematol* 2018;97(6):925-944.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) vom 22. März 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_BAnz.pdf).
6. **Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, et al.** Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2017;10:121-128.
7. **Liu X, He CK, Meng X, He L, Li K, Liang Q, et al.** Bortezomib-based vs non-bortezomib-based post-transplantation treatment in multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2015;8:1459-1469.
8. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1228-1263.
9. **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al.** Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv52-iv61.
10. **National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C).** Myeloma: diagnosis and management [online]. 10.2018. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence; 2016. [Zugriff: 15.05.2019]. (NICE Guideline; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.
11. **Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I.** Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(4):Cd010816. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010816.pub2>.
12. **Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, et al.** A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2017;58(1):153-161.