



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

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss.....	22
6.	Anhang.....	31
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	31
B.	Bewertungsverfahren.....	37
1.	Bewertungsgrundlagen.....	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
2.2	Nutzenbewertung	37
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	37
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
2.2.4	Therapiekosten.....	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	45
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	45
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	47
5.2	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	60

5.3	Stellungnahme der Oncopeptides AB (publ)	66
5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	71
5.5	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	74
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	78
5.7	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	102
D.	Anlagen	106
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	106
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	126

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 20. Januar 2020 hat Daratumumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Februar 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid 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) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex®) gemäß Fachinformation

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

1.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation

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),

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

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. Explizit für die Induktionsbehandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid. Darüber hinaus sind zur Behandlung des multiplen Myeloms die Chemotherapeutika Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan und Vincristin, das Immunstimulanz Interferon alfa-2b sowie die Glucocorticoide Dexamethason, Prednisolon und Prednison zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind als nicht-medikamentöse Behandlungen die autologe und die allogene Stammzelltransplantation zu berücksichtigen.
- zu 3. Es liegt kein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V) vor.

Über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V liegt ein Beschluss vom 18.10.2018 vor:

- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms

Es liegt ein Beschluss vom 19.01.2017 über die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 23. Februar 2018) - Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind, vor:

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

- zu 4. Aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom kann entnommen werden, dass Patienten vorab der autologen Stammzelltransplantation standardmäßig mit einer Induktionstherapie behandelt werden. Für diese geht dabei eine einhellige Empfehlung für eine Dreifachkombination hervor, welche die beiden Wirkstoffe Bortezomib und Dexamethason beinhaltet. Diesbezügliche Dreifachkombinationen für die Induktionstherapie sind Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason, Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason sowie Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Hinsichtlich des Zulassungsstatus der jeweiligen Arzneimittel ist einzig die Dreifachkombination aus Bortezomib mit Thalidomid und Dexamethason zugelassen.

Die Dreifachkombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Ebenso ist Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, nicht zugelassen. Für die Dreifachkombination bestehend aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der European Medicines Agency (EMA) zu Lenalidomid (Revlimid®) zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms festgestellt, dass für Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, die für eine dementsprechende Zulassung vorgelegte Evidenz keine Schlussfolgerung weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie erlaubt hat.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 18. Oktober 2018 die Expertengruppen Off-Label mit der Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung der Kombinationstherapien Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms beauftragt.

Vor diesem Hintergrund besteht eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Für die Induktionstherapie wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes bestimmt. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich gleichermaßen geeignete Komparatoren dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason.

Die zugelassene Zweifachkombination aus Bortezomib und Dexamethason wird aufgrund der einhelligen Empfehlung für eine Dreifachkombination in der Induktionstherapie nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Der Induktionstherapie folgt eine Hochdosistherapie mit Melphalan mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Die Hochdosistherapie mit dem Wirkstoff Melphalan stellt gemäß vorliegender Evidenz den diesbezüglichen Standard dar.

Eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation konnte bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

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

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:
Lenalidomid

Da die Erhaltungstherapie nicht Teil der Zulassungserweiterung ist, wird die Phase der Erhaltungstherapie nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet.

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

1.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der randomisierten kontrollierten Studie CASSIOPEIA vorgelegt. Die Studie CASSIOPEIA besteht aus zwei Teilen.

Innerhalb des Teils 1 wird eine Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und gefolgt von einer Konsolidierungstherapie durchgeführt. Die Induktionstherapie besteht im Kontrollarm aus 4 Zyklen Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd). Im Vergleichsarm werden als Induktionstherapie 4 Zyklen Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) gegeben. Nach Stammzellmobilisation, Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation wird in beiden Armen eine Konsolidierungstherapie mit jeweils 2 weiteren Zyklen des Therapieregimes, welches bereits in der Induktionsphase gegeben wurde, durchgeführt.

In Teil 2 der Studie erfolgt die Erhaltungsphase. Diesbezüglich werden die Patienten nach Abschluss der Konsolidierung in Teil 1 erneut in 2 Studienarme randomisiert. Dabei erfolgt eine Stratifizierung nach Art der Induktionstherapie (D-VTd vs. VTd) und Tiefe des Ansprechens nach Induktions- und Konsolidierungstherapie. Im Prüfarm erfolgt eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab, im Kontrollarm schließt sich eine Beobachtungsphase ohne weitere Behandlung an.

Der pharmazeutische Unternehmer stellte die Ergebnisse zweier Datenschnitte dar.

Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der randomisierten kontrollierten Studie CASSIOPEIA vorgelegt. Die Studie CASSIOPEIA besteht aus zwei Teilen.

Innerhalb des Teils 1 wird eine Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und gefolgt von einer Konsolidierungstherapie durchgeführt. Die Induktionstherapie besteht im Kontrollarm aus 4 Zyklen Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd). Im Vergleichsarm werden als Induktionstherapie 4 Zyklen Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) gegeben. Nach Stammzellmobilisation, Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation wird in beiden Armen eine Konsolidierungstherapie mit jeweils 2 weiteren Zyklen des Therapieregimes, welches bereits in der Induktionsphase gegeben wurde, durchgeführt. Eine im Anschluss an eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführte Konsolidierungstherapie wird im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Leitlinien nicht als Standard gesehen. Insgesamt wird in Teil 1 der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch als hinreichend umgesetzt gesehen.

In Teil 2 der Studie erfolgt die Erhaltungsphase. Diesbezüglich werden die Patienten nach Abschluss der Konsolidierung in Teil 1 erneut in 2 Studienarme randomisiert. Dabei erfolgt eine Stratifizierung nach Art der Induktionstherapie (D-VTd vs. VTd) und Tiefe des Ansprechens nach Induktions- und Konsolidierungstherapie. Im Prüfarm erfolgt eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab, im Kontrollarm schließt sich eine Beobachtungsphase ohne weitere Behandlung an. Demzufolge wird im Prüfarm mit Daratumumab ein Arzneimittel angewendet, welches für die Erhaltungstherapie keine Zulassung aufweist. Das im Vergleichsarm durchgeführte beobachtende Abwarten stellt nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Therapiesituation eine Untertherapie dar und

entspricht nicht dem Therapiestandard und vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungsphase bestimmten Lenalidomid.

Die Zulassung des neuen Anwendungsgebietes von Daratumumab bezieht sich ausschließlich auf die Induktionsphase vor der autologen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom sowie auf die anschließende Konsolidierungsphase. Die Erhaltungsphase ist nicht Teil der Zulassungserweiterung. Demgemäß wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich Teil 1 der Studie betrachtet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat 2 Datenschnitte vorgelegt. Die Auswertung dieser Datenschnitte beruht auf der Randomisierung für Teil 1 der Studie. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben besteht für beide Datenschnitte das Problem, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patienten bereits über einen längeren Zeitraum mit einer nicht adäquaten Erhaltungstherapie behandelt wurde. Somit bleibt unklar, wie sich das Gesamtüberleben unter einer leitliniengerechten Erhaltungstherapie entwickelt hätte. Damit ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unsicher. Durch die Re-Randomisierung für Teil 2 ist jedoch anzunehmen, dass die Ergebnisse durch die Erhaltungstherapie nicht zum Vor- oder Nachteil des Prüf- oder Kontrollarms aus Teil 1 führen. Die Erhebung der Daten zu den weiteren Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen war überdies bereits vor Beginn der Erhaltungsphase abgeschlossen. Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen können die vorgelegten Daten zu Teil 1 der Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Insgesamt verbleiben jedoch bedingt durch den Übergang in die Erhaltungsphase Unsicherheiten hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie CASSIOPEIA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen Daten des 1. und 2. Datenschnittes vor. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts betrug die mediane Beobachtungszeit im Verum-Arm im Median 8,8 Monate und im Kontrollarm 18,9 Monate. Zum 2. Datenschnitt lag eine mediane Beobachtungszeit von 29,3 Monaten im Verum-Arm und von 29,2 Monaten im Kontrollarm vor.

Zum Zeitpunkt beider Datenschnitte zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) gegenüber Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) (1. Datenschnitt: Hazard Ratio (HR): 0,43; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,23; 0,80]; p-Wert = 0,007; 2. Datenschnitt HR: 0,52; [95 %-KI: 0,33; 0,85]. In beiden Armen ist zu diesen Zeitpunkten nur eine geringe Anzahl an Ereignissen eingetreten (1. Datenschnitt: n = 14 (2,6 %) vs. n = 32 (5,9 %); 2. Datenschnitt: n = 26 (4,8 %) vs. n = 48 (8,9 %)).

Es zeigt sich in der Studie somit ein deutlich positiver Effekt unter der Daratumumab-Vierfachkombination D-VTd. Hinsichtlich der Ergebnisse zu dem Endpunkt bestehen beschriebene Unsicherheiten, bedingt durch den Übergang der Patienten in die Erhaltungsphase.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt progressionsfreie Überleben ab der 1. Randomisierung ist in der Studie CASSIOPEIA 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 sowohl zum 1. als auch zum 2. Datenschnitt vor. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes hatten unter

Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason 83 Patienten (15,3 %) ein Ereignis erlitten gegenüber 151 Patienten (27,9 %) unter Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (HR: 0,49; [95 %-KI: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$).

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

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie CASSIOPEIA anhand der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte erhoben. Daten wurden bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT bzw. maximal bis zur 2. Randomisierung für Teil 2 der Studie erhoben.

Hinsichtlich der Symptomskala „Schmerzen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Daratumumab-Vierfachkombination. In den weiteren Symptomskalen („Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Diarrhö“) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Kontrollarm.

Im Bereich der Symptomatik liegt somit ein Vorteil in Bezug auf den Endpunkt „Schmerzen“ vor.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie CASSIOPEIA mittels EQ-5D VAS (Visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions) erhoben. Daten wurden bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT bzw. maximal bis zur 2. Randomisierung für Teil 2 der Studie erhoben. 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 beinhalte, 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 Analysen der standardisierten Mittelwertsdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte erhoben. Daten wurden bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT bzw. maximal bis zur 2. Randomisierung für Teil 2 der Studie erhoben.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Funktionsskala „globaler Gesundheitsstatus“ zugunsten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der Dreifachkombination Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason. In den weiteren Funktionsskalen („körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „emotionale Funktion“, „kognitive Funktion“ und „soziale Funktion“) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich somit ein Vorteil in Bezug auf die Skala „globaler Gesundheitsstatus“.

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 (D-VTd: 535 Patienten (99,8 %); VTd: 536 Patienten (99,6 %)).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

In Bezug auf den Endpunkt schwere unerwünschte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Kontrollarm vor.

Abbruch wegen UEs

In Bezug auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Insgesamt liegen in der Kategorie Nebenwirkungen somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Daratumumab-Vierfachkombination vor.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason gegenüber der Dreifachkombination Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason liegen Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CASSIOPEIA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Zulassungserweiterung umfasst ausschließlich die Induktions- und Konsolidierungsphase, nicht jedoch eine Erhaltungstherapie. Demgemäß werden nur die Ergebnisse von Teil 1 der Studie betrachtet.

Bereits zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes ist ein relevanter Anteil an Patienten in die Erhaltungstherapie (Teil 2) übergegangen, welche in beiden Armen nicht dem Versorgungsstandard entspricht. Zwar wird davon ausgegangen, dass diese die Ergebnisse zwischen den beiden Studienarmen nicht verzerrt und darüber hinaus Ergebnisse zum

Gesamtüberleben erst zu einem späteren Zeitpunkt durch eine Erhaltungstherapie beeinflusst werden, dennoch bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben. Die Erhebung der anderen Endpunkte wurde hingegen vor Übertritt in Teil 2 der Studie abgeschlossen.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich sowohl zum Zeitpunkt des 1. als auch des 2. Datenschnittes ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt zugunsten der Daratumumab-Vierfachkombination. Es ist jedoch einschränkend zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Datenschnitte nur eine geringe Anzahl von Ereignissen vorliegt. Darüber hinaus bestehen die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf den Übergang in die Erhaltungsphase.

In Bezug auf die Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie hinsichtlich der Krankheitssymptomatik in der Skala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30. Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich in dem Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt ein Vorteil für die Daratumumab-Vierfachkombination in der Funktionsskala „globaler Gesundheitsstatus“ der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten schwerwiegende UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs.

Insgesamt liegt somit ein deutlich positiver Effekt unter der Daratumumab-Vierfachkombination hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Aufgrund der dargelegten Unsicherheiten kann dieser in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifiziert werden. Darüber hinaus zeigen sich unter der Daratumumab-Kombinationstherapie Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität.

In der Gesamtschau wird somit für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in der Behandlung (Induktion- und Konsolidierung) erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Es bestehen relevante Unsicherheiten dahingehend, dass die Datenschnitte zu einem Zeitpunkt erhoben worden sind, bei dem angenommen wird, dass bereits alle Patienten in die Erhaltungsphase eingetreten sind, in welcher eine nicht dem Versorgungsstandard entsprechende Erhaltungstherapie angewendet wird. Zwar wird davon ausgegangen, dass bedingt durch die erfolgte Rerandomisierung dies nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse der beiden Studienarme führt und zudem Effekte einer Erhaltungstherapie erst zu einem späteren Zeitpunkt zu erwarten sind, dennoch verbleiben relevante Unsicherheiten in der Interpretation der Studienergebnisse.

Weitere Unsicherheiten bestehen zudem in Bezug auf die durchgeführte Konsolidierungstherapie. Gemäß Leitlinien wird eine im Anschluss an eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführte Konsolidierungstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Standard angesehen.

Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen wird insgesamt die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

1.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

Daratumumab weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

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

- eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,

Der pharmazeutische Unternehmer stellte Ergebnisse der RCT CASSIOPEIA vor. In Teil 1 der Studie wird das Regime Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) mit dem Regime Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) in der Induktions- und Konsolidierungsphase verglichen. In Teil 2 der Studie schließt sich nach Re-Randomisierung der Patienten aus Teil 1 eine Erhaltungsphase aus Daratumumab oder beobachtendem Abwarten an.

Die Zulassung umfasst nur die Induktions- und Konsolidierungsphase, nicht hingegen die Erhaltungsphase. Demgemäß kann Teil 1 der Studie ungeachtet der nicht dem Versorgungsstandard entsprechenden Erhaltungsphase in Teil 2 der Studie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Zwar ist davon auszugehen, dass zur Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt bereits alle Patienten in die Erhaltungsphase übergegangen sind. Jedoch wird angenommen, dass zum einen durch die Re-Randomisierung kein verzerrender Effekt zwischen den beiden Behandlungsarmen auftritt, und zum anderen, dass insgesamt Effekte auf das Gesamtüberleben durch die Erhaltungsphase erst deutlich später auftreten. Es verbleiben jedoch relevante Unsicherheiten in der Bewertung.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich deutlich positiver Effekt unter der Daratumumab-Kombinationstherapie D-VTd. Bedingt durch die deutlichen Unsicherheiten kann dieser in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.

In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil für D-VTd in Bezug auf das Symptom „Schmerzen“ vor. Kein Unterschied wird in Bezug auf den Gesundheitszustand festgestellt.

Hinsichtlich der Kategorie Lebensqualität zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-VTd.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegt kein Unterschied hinsichtlich schwerwiegenden UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs vor.

Insgesamt liegen somit Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Bedingt durch die beschriebenen relevanten Unsicherheiten kann das Ausmaß des Vorteils im Gesamtüberleben nicht quantifiziert werden.

In der Gesamtschau liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

1.2 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. Die Herleitung ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

Jedoch lässt sich durch den vom pharmazeutische Unternehmer durchgeführten Abgleich zwischen der berechneten Anzahl an Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, und den im Deutschen Register für Stammzelltransplantation erfassten durchgeführten Transplantationen feststellen, dass die Patientenanzahl in einer plausiblen Größenordnung liegt.

1.3 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

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 den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu 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.

1.4 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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab	28-Tage-Zyklus: Woche 1 – 8: alle 7 Tage, Woche 9 - 16: alle 14 Tage	4	Zyklus 1 – 2: 4 Zyklus 3 – 4: 2	12
Bortezomib	an Tag 1, 4, 8 und 11 eines 28-Tage- Zyklus	4	4	16
Thalidomid	Tag 1 – 28 eines 28- Tage-Zyklus	4	28	112
Dexamethason ³	Zyklus 1 – 2: Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23	2	4	8
	Zyklus 3 – 4: Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16,	2	4	8
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation				
	einmalig			
Konsolidierung				
Daratumumab	28-Tage-Zyklus: Woche 1 – 8: alle 14 Tage	2	2	4
Bortezomib	an Tag 1, 4, 8 und 11 eines 28-Tage- Zyklus	2	4	8
Thalidomid	Tag 1 – 28 eines 28- Tage-Zyklus	2	28	56

³ An den Tagen der Daratumumab-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis intravenös als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Dexamethason ³	1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28-Tageszyklus	2	4	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Induktionstherapie: Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes ^a				
Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason				
Bortezomib	an Tag 1, 4, 8 und 11 eines 28-Tage-Zyklus	4 – 6	4	16 – 24
Thalidomid	Tag 1 – 28 eines 28 - Tage-Zyklus	4 – 6	28	112 – 168
Dexamethason	Tag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 und 11 eines 28-Tage-Zyklus	4 – 6	8	32 – 48
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation				
	einmalig			
^a Neben der aufgeführten Kombinationstherapie Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTD) stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCD) einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Induktionstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab	16 mg/kg = 1.232 mg	1.232 mg	1 x 1.800 mg	12	12 x 1.800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16	16 x 2,5 mg
Thalidomid	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	112	224 x 50 mg
Dexamethason ³	Zyklen 1 – 2 und Zyklen 3-4 Tag 1 – 2: 40 mg	40 mg	1 x 40 mg	Zyklen 1 – 2: 8 Zyklen 3 – 4: 2	10 x 40 mg
Dexamethason ³	Zyklen 3 – 4 Tag 8, 9, 15, 16: 20 mg	20 mg	1 x 20 mg	6	6 x 20 mg
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				
Konsolidierung					
Daratumumab	16 mg/kg = 1.232 mg	1.232 mg	1 x 1.800 mg	4	4 x 1.800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5mg	1 x 2,5 mg	8	8 x 2,5 mg
Thalidomid	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	56	112 x 50 mg
Dexamethason ³	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	8	8 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes ^a					
Bortezomib, Thalidomid Dexamethason					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16 – 24	16 – 24 x 2,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Thalidomid	Zyklus 1: 50 mg an Tag 1-14, 100 mg an Tag 15-28; Zyklus 2-6: 200 mg	50 – 200 mg	1 x 50 mg bis 4 x 50 mg	112 – 168	378 – 602 x 50 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	32 – 48	32 – 48 x 40 mg
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				
^a Neben der aufgeführten Kombinationstherapie Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTD) stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCD) einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Induktionstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.					

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 1800 mg	1 ILO	6145,56 €	1,77 €	356,77 €	5787,02 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1116,94 €	1,77 €	53,85 €	1.061,32 €
Thalidomid 50 mg	28 HKP	500,64 €	1,77 €	28,75 €	470,12 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason 40 mg ⁴	10 TAB	44,86 €	1,77 €	0,00 €	43,09 €
Dexamethason 20 mg ⁴	20 TAB	52,46 €	1,77 €	0,00 €	50,69 €
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation ⁵					Kosten: 15.987,95 € + 3.182,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1116,94 €	1,77 €	53,85 €	1.061,32 €
Thalidomid 50 mg	28 HKP	500,64 €	1,77 €	28,75 €	470,12 €
Dexamethason 40 mg ⁴	50 TAB	183,02 €	1,77 €	0,00 €	181,25 €
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation ⁵					Kosten: 15.987,95 € + 3.182,87 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; ILO = Infusionslösung; 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁴ Festbetrag

⁵ DRG A15D + A42C Basisentgelte; Stand: Juli 2020 (Quelle: <https://www.drg-research-group.de/index.php>)

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge- schriebener Rabatte	Behand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason)							
Dexamethason 40 mg i.v. (Zyklen 1 – 2, Zyklen 3 – 4 Tag 1 – 2) ⁴	1 x 40 mg ILO	27,27 €	1,77 €	1,28 €	24,22 €	10	242,20 €
Dexamethason 20 mg i.v. (Zyklen 3 – 4, Tag 8,9, 15,16; zyklen 5 – 6) ⁴	5 x 4 mg ILO	13,63 €	1,77 €	0,23 €	11,63 €	6	69,78 €
Paracetamol 500 – 1.000 mg ⁴	20 x 500 mg TAB	1,46 €	0,07 €	0,06 €	1,33 €	16	1,33 € – 2,66 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,15 €	1,77 €	1,92 €	14,46 €	16	101,22 €
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 1 Nummer 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 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Januar 2020):

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

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

Studie CASSIOPEIA (Teil 1)

Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-15) und dem Addendum (A20-50) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + 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) ^a
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt	543	n. e. 14 (2,6)	542	n. e. 32 (5,9)	0,43 [0,23; 0,80] 0,007 AD: n.b.
2. Datenschnitt	543	n. e. 26 (4,8)	542	n. e. 48 (8,9)	0,52 [0,33; 0,85] 0,007 AD: n.b.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben ab der 1. Randomisierung (PFS)^b					
1. Datenschnitt	543	NA [NA; NA] 45 (8,3 %)	542	NA [30,92; NA] 91 (16,8 %)	0,47 [0,33; 0,67] < 0,0001 AD: n.b.
2. Datenschnitt	543	NA [NA; NA] 83 (15,3 %)	542	NA [30,92; NA] 151 (27,9 %)	0,49 [0,38; 0,65] < 0,0001 AD: n.b.
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^c 1. Datenschnitt					
Fatigue	543	9,23 [8,81; 9,56] 220 (40,5)	542	8,87 [8,08; 9,59] 228 (42,1)	0,86 [0,71; 1,04] 0,127
Übelkeit und Erbrechen	543	n. e. 80 (14,7)	542	19,35 [10,71; n. b.] 81 (14,9)	0,96 [0,70; 1,31] 0,782
Schmerzen	543	12,03 [12,03; n. b.] 114 (21,0)	542	n. e. [9,69; n. b.] 138 (25,5)	0,74 [0,57; 0,95] 0,018 AD: n.b.
Dyspnoe	543	10,35 [9,40; 12,03] 181 (33,3)	542	9,69 [9,07; 10,15] 194 (35,8)	0,85 [0,69; 1,05] 0,126
Schlaflosigkeit	543	13,18	542	10,81	0,86

		[10,35; 13,18] 120 (22,1)			[10,09; n. b.] 132 (24,4)		[0,67; 1,11] 0,250
Appetitverlust	543	n. e. 69 (12,7)		542	n. e. [19,35; n. b.] 59 (10,9)		1,16 [0,82; 1,66] 0,408
Obstipation	543	9,53 [9,04; 10,28] 207 (38,1)		542	9,23 [8,64; 9,59] 216 (39,9)		0,88 [0,73; 1,08] 0,216
Diarrhö	543	10,71 [10,45; n. b.] 82 (15,1)		542	n. e. 66 (12,2)		1,17 [0,84; 1,63] 0,345
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Zeit bis zur Verschlechterung ^d							
7 Punkte	543	10,35 [9,96; n. b.] 153 (28,2)		542	10,42 [9,66; n. b.] 152 (28,0)		0,92 [0,73; 1,16] 0,482
10 Punkte	543	10,35 [10,35; n. b.] 150 (27,6)		542	10,71 [9,66; n. b.] 148 (27,3)		0,93 [0,74; 1,17] 0,545
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende ^f MW [95 %- KI]	N ^e	Werte Studien- beginn ^f MW (SD)	Änder- ung Studien- ende ^f MW [95 %- KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g							
Mittlere Änderung zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn							
	383	61,50 (23,13)	8,6 [6,5; 10,8]	358	61,04 (23,96)	7,7 [5,5; 9,9]	0,9 [-1,4; 3,2] 0,441

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + 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) ^a
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen 1. Datenschnitt					

globaler Gesundheits-status	543	13,18 [11,07; 13,18] 120 (22,1)	542	n. e. [10,05; n. b.] 139 (25,6)	0,77 [0,60; 0,99] 0,043 AD: n.b.
körperliche Funktion	543	13,18 [10,35; 13,18] 143 (26,3)	542	10,42 [10,05; 25,56] 142 (26,2)	0,96 [0,75; 1,21] 0,707
Rollenfunktion	543	13,18 [10,15; 13,18] 152 (28,0)	542	10,28 [9,59; n. b.] 164 (30,3)	0,84 [0,67; 1,05] 0,116
emotionale Funktion	543	10,94 [10,65; 13,18] 92 (16,9)	542	n. e. 97 (17,9)	0,87 [0,65; 1,16] 0,348
kognitive Funktion	543	9,30 [9,04; 9,66] 210 (38,7)	542	9,13 [8,87; 9,66] 220 (40,6)	0,93 [0,76; 1,12] 0,436
soziale Funktion	543	10,12 [9,40; 13,18] 183 (33,7)	542	9,43 [9,00; 9,76] 200 (36,9)	0,84 [0,69; 1,03] 0,100

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse UEs (ergänzend dargestellt)					
	536	535 (99,8)	538	536 (99,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	536	251 (46,8)	538	255 (47,4)	0,99 [0,87; 1,13] 0,892
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	536	432 (80,6)	538	409 (76,0)	1,06 [1,00; 1,13] 0,069
Abbruch wegen UEs					
	536	124 (23,1)	538	124 (23,1)	1,20 [0,95; 1,51] 0,135
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers					

- ^c Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert. Der Fragebogen wurde lediglich zu 3 Zeitpunkten erhoben: zu Studienbeginn, nach Ende der Induktionstherapie (an Tag 28 in Zyklus 4) und an Tag 100 nach ASZT.
- ^d Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme) des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Der Fragebogen wurde lediglich zu 3 Zeitpunkten erhoben: zu Studienbeginn, nach Ende der Induktionstherapie (an Tag 28 in Zyklus 4) und an Tag 100 nach ASZT
- ^e Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zu Studienende
- ^f bezogen auf Teil 1 der Studie (Nachbeobachtung bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT)
- ^g Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ASZT = autologe Stammzelltransplantation; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertsdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NA = nicht abschätzbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile bei Schmerzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im globalen Gesundheitsstatus
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
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		

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 geeignet sind

ca. 1800 – 1900 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

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 geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Induktion	
Daratumumab	69.444,24 €
Bortezomib	16.981,12 €
Thalidomid	3.760,96 €
Dexamethason	58,30 €
Gesamt Induktion:	90.244,62 €
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation	
	19.170,82 €
Konsolidierung	
Daratumumab	23.148,08 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Bortezomib	8.490,56 €
Thalidomid	1.880,48 €
Dexamethason	35,48 €
Gesamt Konsolidierung:	33.554,60 €
Gesamt:	142.970,04 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten:	414,53 € – 415,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Induktionstherapie: Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes ^a	
Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason	
Bortezomib	16.981,12 € – 25.471,68 €
Thalidomid	6.581,86 € – 10.342,64 €
Dexamethason	181,25 €
Gesamt:	23.744,23 € – 35.995,57 €
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation	
	19.170,82 €
^a Neben der aufgeführten Kombinationstherapie Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTD) stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCD) einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Induktionstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.	

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 24	1.296 € - 1.944 €

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 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 geeignet,
Kombination mit Bortezomib, Thalidomid 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 20. Januar 2020):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
 - einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
 - gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie CASSIOPEIA (Teil 1)

Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-15) und dem Addendum (A20-50) sofern nicht anders indiziert.



Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + 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) ^a

Gesamtüberleben

1. Datenschnitt	543	n. e. 14 (2,6)	542	n. e. 32 (5,9)	0,43 [0,23; 0,80] 0,007 AD: n. b.
2. Datenschnitt	543	n. e. 26 (4,8)	542	n. e. 48 (8,9)	0,52 [0,33; 0,85] 0,007 AD: n. b.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben ab der 1. Randomisierung (PFS)^b

1. Datenschnitt	543	NA [NA; NA] 45 (8,3 %)	542	NA [30,92; NA] 91 (16,8 %)	0,47 [0,33; 0,67] < 0,0001 AD: n. b.
2. Datenschnitt	543	NA [NA; NA] 83 (15,3 %)	542	NA [30,92; NA] 151 (27,9 %)	0,49 [0,38; 0,65] < 0,0001 AD: n. b.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^c 1. Datenschnitt

Fatigue	543	9,23 [8,81; 9,56] 220 (40,5)	542	8,87 [8,08; 9,59] 228 (42,1)	0,86 [0,71; 1,04] 0,127
Übelkeit und Erbrechen	543	n. e. 80 (14,7)	542	19,35 [10,71; n. b.] 81 (14,9)	0,96 [0,70; 1,31] 0,782
Schmerzen	543	12,03 [12,03; n. b.] 114 (21,0)	542	n. e. [9,69; n. b.] 138 (25,5)	0,74 [0,57; 0,95] 0,018 AD: n. b.
Dyspnoe	543	10,35 [9,40; 12,03] 181 (33,3)	542	9,69 [9,07; 10,15] 194 (35,8)	0,85 [0,69; 1,05] 0,126
Schlaflosigkeit	543	13,18 [10,35; 13,18] 120 (22,1)	542	10,81 [10,09; n. b.] 132 (24,4)	0,86 [0,67; 1,11] 0,250
Appetitverlust	543	n. e. 69 (12,7)	542	n. e. [19,35; n. b.] 59 (10,9)	1,16 [0,82; 1,66] 0,408
Obstipation	543	9,53 [9,04; 10,28] 207 (38,1)	542	9,23 [8,64; 9,59] 216 (39,9)	0,88 [0,73; 1,08] 0,216
Diarrhö	543	10,71 [10,45; n. b.] 82 (15,1)	542	n. e. 66 (12,2)	1,17 [0,84; 1,63] 0,345

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Zeit bis zur Verschlechterung^d

7 Punkte	543	10,35 [9,96; n. b.] 153 (28,2)	542	10,42 [9,66; n. b.] 152 (28,0)	0,92 [0,73; 1,16] 0,482
10 Punkte	543	10,35 [10,35; n. b.] 150 (27,6)	542	10,71 [9,66; n. b.] 148 (27,3)	0,93 [0,74; 1,17] 0,545



	N°	Werte Studien- beginn [†] MW (SD)	Änderung Studien- ende [‡] MW [95 %-KI]	N°	Werte Studien- beginn [†] MW (SD)	Änderung Studien- ende [‡] MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) [§]							
Mittlere Änderung zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn							
	383	61,50 (23,13)	8,6 [6,5; 10,8]	358	61,04 (23,96)	7,7 [5,5; 9,9]	0,9 [-1,4; 3,2] 0,441
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + 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) ^a		
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen 1. Datenschnitt							
globaler Gesundheitsstatus	543	13,18 [11,07; 13,18] 120 (22,1)	542	n. e. [10,05; n. b.] 139 (25,6)	0,77 [0,60; 0,99] 0,043 AD: n. b.		
körperliche Funktion	543	13,18 [10,35; 13,18] 143 (26,3)	542	10,42 [10,05; 25,56] 142 (26,2)	0,96 [0,75; 1,21] 0,707		
Rollenfunktion	543	13,18 [10,15; 13,18] 152 (28,0)	542	10,28 [9,59; n. b.] 164 (30,3)	0,84 [0,67; 1,05] 0,116		
emotionale Funktion	543	10,94 [10,65; 13,18] 92 (16,9)	542	n. e. 97 (17,9)	0,87 [0,65; 1,16] 0,348		
kognitive Funktion	543	9,30 [9,04; 9,66] 210 (38,7)	542	9,13 [8,87; 9,66] 220 (40,6)	0,93 [0,76; 1,12] 0,436		
soziale Funktion	543	10,12 [9,40; 13,18] 183 (33,7)	542	9,43 [9,00; 9,76] 200 (36,9)	0,84 [0,69; 1,03] 0,100		
Nebenwirkungen							
	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle		
Endpunkt	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert		
Unerwünschte Ereignisse UEs (ergänzend dargestellt)							
	536	535 (99,8)	538	536 (99,6)	–		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)							
	536	251 (46,8)	538	255 (47,4)	0,99 [0,87; 1,13] 0,892		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)							
	536	432 (80,6)	538	409 (76,0)	1,06 [1,00; 1,13] 0,069		
Abbruch wegen UEs							
	536	124 (23,1)	538	124 (23,1)	1,20 [0,95; 1,51] 0,135		

a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

b: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

c: Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert. Der Fragebogen wurde lediglich zu 3 Zeitpunkten erhoben: zu Studienbeginn, nach Ende der Induktionstherapie (an Tag 28 in Zyklus 4) und an Tag 100 nach ASZT.



- d: Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme) des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Der Fragebogen wurde lediglich zu 3 Zeitpunkten erhoben: zu Studienbeginn, nach Ende der Induktionstherapie (an Tag 28 in Zyklus 4) und an Tag 100 nach ASZT.
- e: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zu Studienende.
- f: Bezogen auf Teil 1 der Studie (Nachbeobachtung bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT).
- g: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ASZT = autologe Stammzelltransplantation; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertsdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NA = nicht abschätzbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile bei Schmerzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im globalen Gesundheitsstatus
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

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

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 geeignet sind
 ca. 1800 bis 1900 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

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 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 geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Induktion	
Daratumumab	69 444,24 €
Bortezomib	16 981,12 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient				
Thalidomid	3 760,96 €				
Dexamethason	58,30 €				
Gesamt Induktion:	90 244,62 €				
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation					
	19 170,82 €				
Konsolidierung					
Daratumumab	23 148,08 €				
Bortezomib	8 490,56 €				
Thalidomid	1 880,48 €				
Dexamethason	35,48 €				
Gesamt Konsolidierung:	33 554,60 €				
Gesamt:	142 970,04 €				
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten:	414,53 € – 415,86 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Induktionstherapie: Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes ^a					
Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason					
Bortezomib	16 981,12 € – 25 471,68 €				
Thalidomid	6 581,86 € – 10 342,64 €				
Dexamethason	181,25 €				
Gesamt:	23 744,23 € – 35 995,57 €				
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation					
	19 170,82 €				
a: Neben der aufgeführten Kombinationstherapie Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTD) stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCD) einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Induktionstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.					
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2020)					
Sonstige GKV-Leistungen:					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 – 24	1 296 € – 1 944 €

II.

Der Beschluss tritt am 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 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 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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid 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-522)

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/522/>

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 1.56 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Daratumumab (Darzalex®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:
Lenalidomid

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 363.50 kB)

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 mit Betreffzeile *Stellungnahme - Daratumumab - 2020-02-15-D-522*). 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 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/522/>

15.05.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert)
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 Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

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

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
Janssen-Cilag GmbH						
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
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Jansen, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Nouvertné, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Lebioda, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lechner, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Oncopeptides AB (publ)						
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-522
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind (Vorgang 2020-02-15-D-522). Janssen wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen:	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird jeweils auf die Kommentierungen im spezifischen Teil verwiesen.
1. <u>Abgrenzung der Begriffe Teil 2 und 2. Datenschnitt der Studie CASSIOPEIA</u> In der Nutzenbewertung formuliert das IQWiG, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen der Zulassung zusätzlich Ergebnisse aus Teil 2 der Studie angefordert habe und diese von Janssen im Dossier dargestellt werden. Tatsächlich liegen nur Ergebnisse von Teil 1 basierend auf der Randomisierung der Studienteilnehmer in Teil 1 zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie CASSIOPEIA (1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt) der Studie vor. Dieses wird in der vorliegenden Stellungnahme verdeutlicht.	
2. <u>Eignung der Studie CASSIOPEIA für die Ableitung eines Zusatznutzens</u> In der Nutzenbewertung des IQWiG wird die Studie CASSIOPEIA nicht herangezogen und somit für das genannte Anwendungsgebiet kein	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen ausgesprochen. Janssen begründet die Eignung der Studie für die Ableitung des Zusatznutzens.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

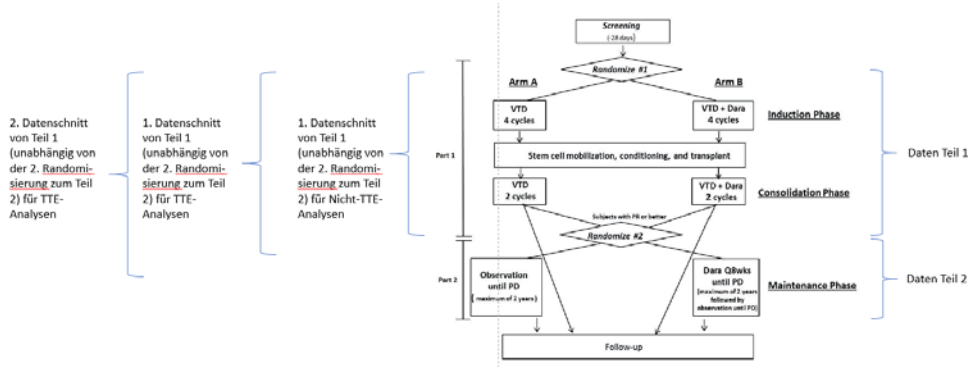
Stellungnehmer:

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)
S. 10, Z 32-40, S. 11, Z 1-4	1. <u>Abgrenzung der Begriffe Teil 2 und 2. Datenschnitt der Studie CASSIOPEIA</u> <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>Beispielsweise zeigt sich ein Vorteil beim primären Endpunkt stringentes vollständiges Ansprechen (sCR) 100 Tage nach Stammzelltransplantation (definiert nach Kriterien der IMWG [10,11]), der für die Zulassung von Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet ausschlaggebend war. Es ist jedoch unklar, inwiefern sich diese Vor- und Nachteile auf patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel das Gesamtüberleben, langfristig für die Patientinnen und Patienten auswirken. Vor diesem Hintergrund hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen der Zulassung zusätzlich Ergebnisse aus Teil 2 der Studie angefordert. In seinem Dossier legt der pU Ergebnisse dieses Datenschnitts aus Teil 2 der Studie zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS) und Zeit bis zur Krankheitsprogression ergänzend vor. Da Teil 2 der Studie CASSIOPEIA jedoch nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid (als Erhaltungstherapie) abzuleiten, sind die Ergebnisse des zusätzlichen Datenschnitts nicht verwertbar.</i> <u>Anmerkung:</u>	

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)
	Der primäre Endpunkt von Teil 1 der Studie CASSIOPEIA, stringentes vollständiges Ansprechen nach Konsolidierung, wird im D-VTd-Arm von 28,9 % der Patienten erreicht, im VTd-Arm nur zu 20,3 %. Dieser Unterschied weist bei den Effektschätzern ein statistisch signifikantes Ergebnis auf (OR=1,60 [1,21; 2,12], p=0,0010; RR=1,42 [1,15; 1,76], p=0,0012; RD=8,50 % [3,40 %; 13,60 %], p=0,0010). Für diesen Endpunkt stellt das Ende von Teil 1 der Studie CASSIOPEIA die finale Analyse dar, da zu einem konkreten Zeitpunkt (nach der Konsolidierung) der Status des Ansprechens erhoben wird. Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und Zeit bis zur Krankheitsprogression erfolgt jedoch eine ereignisgesteuerte Auswertung, die nicht mit Beendigung von Teil 1 der Studie CASSIOPEIA endet und zu denen neben der Anzahl der Ereignisse in jedem Studienarm entsprechende Ereigniszeitanalysen berichtet werden. Die Ereigniszeitanalysen werden zu zwei Datenschnitten berichtet. Für beide Datenschnitte gilt, dass diese ab der 1. Randomisierung unabhängig von der 2. Randomisierung durchgeführt sind. Zum 1. Datenschnitt ist Teil 1 der Studie für alle Patienten beendet. In beiden Armen erhalten die Patienten nach einer Re-Randomisierung im Teil 2 eine Erhaltungstherapie oder werden beobachtet. Die Daten zum 2. Datenschnitt enthalten die während Teil 1 beobachteten Ereignisse und die während Teil 2 zusätzlich beobachteten Ereignisse. Dabei werden die Ereigniszeitanalysen zum Gesamtüberleben, PFS und Zeit bis zur Krankheitsprogression unabhängig	Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der randomisierten kontrollierten Studie CASSIOPEIA vorgelegt. Die Studie CASSIOPEIA besteht aus zwei Teilen. Innerhalb des Teils 1 wird eine Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und gefolgt von einer Konsolidierungstherapie durchgeführt. Die Induktionstherapie besteht im Kontrollarm aus 4 Zyklen Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd). Im Vergleichsarm werden als Induktionstherapie 4 Zyklen Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) gegeben. Nach Stammzellmobilisation, Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation wird in beiden Armen eine Konsolidierungstherapie mit jeweils 2 weiteren Zyklen des Therapieregimes, welches bereits in der Induktionsphase gegeben wurde, durchgeführt. In Teil 2 der Studie erfolgt die Erhaltungsphase. Diesbezüglich werden die Patienten nach Abschluss der

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von der 2. Randomisierung berichtet, d. h. bezogen auf die ITT-Population der 1. Randomisierung ausgewertet und nicht für die 2. Randomisierung zensiert. Somit beinhalten die im Dossier präsentierten Daten des 2. Datenschnittes zwar Ereignisse, die während Teil 2 der Studie eintreten, es sind jedoch in keiner Weise die „Daten von Teil 2“, da es sich bei Teil 2 der Studie CASSIOPEIA um eine noch laufende, ereignisgesteuerte Studie handelt, deren primärer Endpunkt noch nicht erreicht ist. Die Abbildung 1 veranschaulicht den Zusammenhang grafisch.  Abbildung 1: Teil 1 und Teil 2 sowie 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt in der Studie CASSIOPEIA <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	Konsolidierung in Teil 1 erneut in 2 Studienarme randomisiert. Dabei erfolgt eine Stratifizierung nach Art der Induktionstherapie (D-VTd vs. VTd) und Tiefe des Ansprechens nach Induktions- und Konsolidierungstherapie. Im Prüfarm erfolgt eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab, im Kontrollarm schließt sich eine Beobachtungsphase ohne weitere Behandlung an. Der pharmazeutische Unternehmer stellte die Ergebnisse zweier Datenschnitte dar.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die von Janssen präsentierten Daten basieren alle auf der für Teil 1 erfolgten Randomisierung. Für alle nicht zeitadjustiert analysierten Endpunkte (Ansprechen, Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten, unerwünschte Ereignisse) stellen diese Analysen zum 1. Datenschnitt die finalen Ergebnisse für den Teil 1 der Studie CASSIOPEIA dar. Auch die zeitadjustierten Analysen (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS) und Zeit bis zur Krankheitsprogression) basieren auf der für Teil 1 erfolgten Randomisierung, werden jedoch für zwei Datenschnitte dargestellt. Zu beiden Datenschnitten befinden sich aus beiden Armen bereits in Teil 2 der Studie re-randomisierte Patienten, die dargestellten Ergebnisse beinhalten somit Ereignisse von Patienten, die erst in Teil 2 der Studie auftraten, jedoch basierend auf der für Teil 1 erfolgten Randomisierung in die Auswertung eingehen. Es werden aber keine Ergebnisse von Teil 2 dargestellt.	

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)
S.4, Z 2-5 S. 4, Z. 26-29 S. 12, Z. 7-13	<u>2. Eignung der Studie CASSIOPEIA für die Ableitung eines Zusatznutzens</u> <u>Zitat Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason die RCT CASSIOPEIA heran. Diese Studie eignet sich nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie...</i> <i>Für die Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT geeignet ist, hat der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten vorgelegt...</i> <i>Insgesamt liegen keine Daten vor, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind. Dies ist dadurch bedingt, dass in der vom pU vorgelegten Studie CASSIOPEIA die Vergleichstherapie im Teil 2 der Studie (Erhaltungstherapie) nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Damit sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine vergleichenden Daten für die gesamte Therapiesequenz verfügbar.</i>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> Die von der EMA erteilte Zulassung von Daratumumab in diesem Anwendungsgebiet erfolgte nur auf Basis der untersuchten Therapie von Teil 1 der Studie CASSIOPEIA. Das gesamte aus Induktion/ASCT/Konsolidierung und Erhaltungstherapie bestehende Therapiekonzept kann modular betrachtet werden. Eine Induktion oder ASCT oder Konsolidierung kann jeweils als ein Modul des Therapiekonzepts in einer anderen Zulassungsstudie untersucht worden sein als das Modul der Erhaltungstherapie. Es liegen dann für die Module unterschiedliche Zulassungen und Studien vor, die dementsprechend auch getrennt nutzenbewertet werden können. In der Studie CASSIOPEIA wurden die sonst üblicherweise in getrennten Studien betrachteten Module in einer Studie mit zwei Teilen (Teil 1: Induktion/ASCT/Konsolidierung, Teil 2: Erhaltungstherapie) mit einer entsprechenden Re-Randomisierung untersucht. Die Abweichung in der Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt nicht zu einem Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit. Die Effekte hinsichtlich Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit treten überdies bereits zu einem frühen Zeitpunkt auf, weshalb die fehlende Erhaltungstherapie mit Lenalidomid keinen Einfluss auf das Ausmaß des Zusatznutzens in diesen Endpunktkategorien haben kann. Auch der Unterschied im Gesamtüberleben kann mit der Studie	Der pharmazeutische Unternehmer stellte Ergebnisse der RCT CASSIOPEIA vor. In Teil 1 der Studie wird das Regime Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) mit dem Regime Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) in der Induktions- und Konsolidierungsphase verglichen. In Teil 2 der Studie schließt sich nach Re-Randomisierung der Patienten aus Teil 1 eine Erhaltungsphase aus Daratumumab oder beobachtendem Abwarten an. Die Zulassung umfasst nur die Induktions- und Konsolidierungsphase, nicht hingegen die Erhaltungstherapie. Demgemäß kann Teil 1 der Studie ungeachtet der nicht dem Versorgungsstandard entsprechenden Erhaltungstherapie in Teil 2 der Studie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Zwar ist davon auszugehen, dass zur Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt bereits alle Patienten in die Erhaltungstherapie übergegangen sind. Jedoch wird angenommen, dass zum einen durch die Re-Randomisierung kein verzerrender Effekt zwischen den beiden Behandlungsarmen auftritt, und zum anderen, dass

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)
	CASSIOPEIA untersucht werden, da davon auszugehen ist, dass die Wirkung der Erhaltungstherapie von der Tiefe des Ansprechens nach der vorausgehenden Therapie abhängt. Es gibt keine Hinweise, dass die Wirkung der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid substanzspezifisch durch die Wahl der Induktionstherapie modifiziert wird. Insofern ist der Kontrollarm in der Studie CASSIOPEIA auch hinsichtlich der Untersuchung des Gesamtüberlebens nicht schlechter gestellt als der Behandlungsarm mit Daratumumab. Insgesamt führt daher das Studienkonzept nicht zu einer Bevorteilung des Behandlungsarmes mit Daratumumab hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen ist auf Basis dieser Studienergebnisse daher gegeben. Daher sieht Janssen die Studie CASSIOPEIA prinzipiell als geeignet für die Nutzenbewertung des Anwendungsgebietes <i>Daratumumab (Handelsname Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind</i>, an. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Studie CASSIOPEIA ist für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet und wird hierfür herangezogen.	insgesamt Effekte auf das Gesamtüberleben durch die Erhaltungstherapie erst deutlich später auftreten. Es verbleiben jedoch relevante Unsicherheiten in der Bewertung. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich deutlich positiver Effekt unter der Daratumumab-Kombinationstherapie D-VTd. Bedingt durch die deutlichen Unsicherheiten kann dieser in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden. In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil für D-VTd in Bezug auf das Symptom „Schmerzen“ vor. Kein Unterschied wird in Bezug auf den Gesundheitszustand festgestellt. Hinsichtlich der Kategorie Lebensqualität zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-VTd. In der Kategorie Nebenwirkungen liegt kein Unterschied hinsichtlich schwerwiegenden UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs vor. Insgesamt liegen somit Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Krankheitssymptomatik und der

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CASSIOPEIA Janssen stellt die Ergebnisse der Studie CASSIOPEIA zusammenfassend erneut dar. Die Ergebnisse der Studie CASSIOPEIA zeigen für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der Vergleichstherapie ein konsistentes Bild mit klaren Vorteilen in der Mortalität, Morbidität, und Lebensqualität sowie ein ausgeglichenes Verträglichkeitsprofil. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich daher folgendes Bild für die Kombination von Daratumumab mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Nutzenkategorie Mortalität ergibt sich aufgrund einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Nutzenkategorie Morbidität zeigen sich konsistente Vorteil in der Symptomskala <i>Schmerz</i>, dem Ansprechen und der Krankheitsprogression, die in Einklang mit den Ergebnissen der Lebensqualität stehen. Diese Vorteile bestehen in einer Verringerung des schwerwiegenden / schweren Symptoms <i>Schmerz</i>. Die Aussagekraft dieses Vorteils wird durch eine fehlende Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nicht beeinflusst. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen	gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Bedingt durch die beschriebenen relevanten Unsicherheiten kann das Ausmaß des Vorteils im Gesamtüberleben nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein Vorteil in der <i>EORTC QLQ-C30 Skala Allgemeiner Gesundheitszustand</i>, der im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität steht. Dieser Vorteil führt zu einer relevanten langfristigen Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich Vor- und Nachteile, die sich ausgleichen, daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden. Daher ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Da die Ergebnisse für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen gelten und sie sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, ergeben sich keine Einschränkungen.	

Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend

5.2 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)
In seiner Bewertung hat das IQWiG die Studie CASSIOPEIA als nicht geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens eingestuft und somit die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens als „nicht belegt“ bewertet. Die Studie CASSIOPEIA besteht aus zwei Teilen. Teil 1 – Induktionstherapie mit 4 Zyklen à 28 Tage Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) bzw. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd), Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) sowie nachfolgender Konsolidierungstherapie mit weiteren 2 Zyklen D-VTd bzw. VTd. Teil 2 – Erhaltungstherapie mit Daratumumab bzw. Beobachtung ohne Therapie Das IQWiG bestätigt, dass in Teil 1 die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Jedoch sieht das IQWiG Teil 1 nicht als ausreichend an, um den Zusatznutzen für die neue Indikation von Daratumumab „<i>DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.</i>“ (Janssen-Cilag GmbH 2020) ableiten zu können (S. 4).	Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der randomisierten kontrollierten Studie CASSIOPEIA vorgelegt. Die Studie CASSIOPEIA besteht aus zwei Teilen. Innerhalb des Teils 1 wird eine Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und gefolgt von einer Konsolidierungstherapie durchgeführt. Die Induktionstherapie besteht im Kontrollarm aus 4 Zyklen Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd). Im Vergleichsarm werden als Induktionstherapie 4 Zyklen Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) gegeben. Nach Stammzellmobilisation, Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation wird in beiden Armen eine Konsolidierungstherapie mit jeweils 2 weiteren Zyklen des Therapieregimes, welches bereits in der Induktionsphase gegeben wurde, durchgeführt. Eine im Anschluss an eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführte Konsolidierungstherapie wird im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Leitlinien nicht als Standard gesehen. Insgesamt wird in Teil 1 der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch als hinreichend umgesetzt gesehen. In Teil 2 der Studie erfolgt die Erhaltungsphase. Diesbezüglich werden die Patienten nach Abschluss der Konsolidierung in Teil 1 erneut in 2 Studienarme randomisiert. Dabei erfolgt eine Stratifizierung nach Art der Induktionstherapie (D-VTd vs. VTd) und Tiefe des Ansprechens nach Induktions- und Konsolidierungstherapie. Im Prüfarm erfolgt eine

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
In der Fachinformation findet sich das folgende zugelassene Therapieregime für die hier relevante Indikation: Tabelle 3: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; 4-Wochen-Zyklus) <table><tr><th>Behandlungsphase</th><th>Wochen</th><th>Schema</th></tr><tr><td rowspan="2">Induktion</td><td>Wochen 1 bis 8</td><td>wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)</td></tr><tr><td>Wochen 9 bis 16^a</td><td>alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)</td></tr><tr><td colspan="3">Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT</td></tr><tr><td>Konsolidierung</td><td>Wochen 1 bis 8^b</td><td>alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)</td></tr></table> ^a Die erste Dosis des zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 9 angewendet ^b Die erste Dosis des zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas wird in der Woche 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung nach ASZT angewendet Quelle: Janssen-Cilag GmbH 2020 Betrachtet man sich die aktuelle Zulassung von Daratumumab, so stellt Teil 1 der Studie CASSIOPEIA die relevante Datenbasis zur Ableitung des Zusatznutzens dar, da die Erhaltungstherapie nicht inkludiert ist. Teil 2 der Studie CASSIOPEIA bezieht sich ausschließlich auf die Erhaltungstherapie und dieser Teil der Studie ist noch laufend. Somit ist Teil 1 der Studie CASSIOPEIA als geeignet einzustufen, um den Zusatznutzen von Daratumumab in der Induktions- und Konsolidierungstherapie (ohne Erhaltungstherapie) abzuleiten. Die Bewertung der Erhaltungstherapie sollte separat untersucht und bewertet werden.	Behandlungsphase	Wochen	Schema	Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)	Wochen 9 bis 16 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)	Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT			Konsolidierung	Wochen 1 bis 8 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)	Erhaltungstherapie mit Daratumumab, im Kontrollarm schließt sich eine Beobachtungsphase ohne weitere Behandlung an. Demzufolge wird im Prüfarm mit Daratumumab ein Arzneimittel angewendet, welches für die Erhaltungstherapie keine Zulassung aufweist. Das im Vergleichsarm durchgeführte beobachtende Abwarten stellt nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Therapiesituation eine Untertherapie dar und entspricht nicht dem Therapiestandard und vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungsphase bestimmten Lenalidomid. Die Zulassung des neuen Anwendungsgebietes von Daratumumab bezieht sich ausschließlich auf die Induktionsphase vor der autologen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom sowie auf die anschließende Konsolidierungsphase. Die Erhaltungsphase ist nicht Teil der Zulassungserweiterung. Demgemäß wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich Teil 1 der Studie betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer hat 2 Datenschnitte vorgelegt. Die Auswertung dieser Datenschnitte beruht auf der Randomisierung für Teil 1 der Studie. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben besteht für beide Datenschnitte das Problem, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patienten bereits über einen längeren Zeitraum mit einer nicht adäquaten Erhaltungstherapie behandelt wurde. Somit bleibt unklar, wie sich das Gesamtüberleben unter einer leitliniengerechten Erhaltungstherapie entwickelt hätte. Damit ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unsicher. Durch die Re-Randomisierung für Teil 2 ist jedoch anzunehmen, dass die Ergebnisse durch die Erhaltungstherapie nicht zum Vor- oder Nachteil des Prüf- oder Kontrollarms aus Teil 1 führen. Die Erhebung der Daten zu den weiteren Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen war
Behandlungsphase	Wochen	Schema													
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)													
	Wochen 9 bis 16 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)													
Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT															
Konsolidierung	Wochen 1 bis 8 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)													

Stellungnehmer: *Amgen GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	überdies bereits vor Beginn der Erhaltungsphase abgeschlossen. Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen können die vorgelegten Daten zu Teil 1 der Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Insgesamt verbleiben jedoch bedingt durch den Übergang in die Erhaltungsphase Unsicherheiten hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Amgen GmbH*

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

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH (2020). Fachinformation. DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Zugriff: 03.06.2020]. URL: www.fachinfo.de.

5.3 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)
Modul 1: In Modul 1 auf Seite 43 von 49 (oder Seite 44 des pdf-Dokuments) sind die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aufgelistet. • 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.	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. Die Herleitung ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Jedoch lässt sich durch den vom pharmazeutische Unternehmer durchgeführten Abgleich zwischen der berechneten Anzahl an Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, und den im Deutschen Register für Stammzelltransplantation erfassten durchgeführten Transplantationen feststellen, dass die Patientenanzahl in einer plausiblen Größenordnung liegt.
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. 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 wird auf eine mögliche Gabe von Daratumumab subkutan nicht	Die Frage hat keinen direkten Bezug zur vorliegenden Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: *Oncopeptides AB (publ)*

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Oncopeptides AB (publ)*

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.

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.Juni 2020
Stellungnahme zu	Daratumumab/Darzalex®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & 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)
	Anmerkung: Aufgrund der besonderen, kurativen Behandlungssituation sollten die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studiendaten aus Sicht von MSD im vorliegenden Anwendungsgebiet (erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist) aufgrund des Vergleichs mit einer Stammzelltransplantation gewürdigt werden.	Der pharmazeutische Unternehmer stellte Ergebnisse der RCT CASSIOPEIA vor. In Teil 1 der Studie wird das Regime Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) mit dem Regime Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) in der Induktions- und Konsolidierungsphase verglichen. In Teil 2 der Studie schließt sich nach Re-Randomisierung der Patienten aus Teil 1 eine Erhaltungsphase aus Daratumumab oder beobachtendem Abwarten an. Die Zulassung umfasst nur die Induktions- und Konsolidierungsphase, nicht hingegen die Erhaltungsphase. Demgemäß kann Teil 1 der Studie ungeachtet der nicht dem Versorgungsstandard entsprechenden Erhaltungsphase in Teil 2 der Studie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Zwar ist davon auszugehen, dass zur Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt bereits alle Patienten in die Erhaltungsphase übergegangen sind. Jedoch wird angenommen, dass zum einen durch die Re-Randomisierung kein verzerrender Effekt zwischen den beiden Behandlungsarmen auftritt, und zum anderen, dass insgesamt Effekte auf das Gesamtüberleben durch die Erhaltungsphase erst deutlich später auftreten. Es verbleiben jedoch relevante Unsicherheiten in der Bewertung.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

5.5 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)
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 geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason“ Stellung nehmen	
Wegfall des Abschnittes „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ Nach Auskunft des IQWiG wird bedingt 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	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.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wieder aufzunehmen und, wie bisher üblich, als Bestandteil der Nutzenbewertung darzustellen. 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 Endpunkten MRD-Negativität oder Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie seitens des IQWiG erfolgt ist und diese bewertet wurden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und 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)															
Dieses Verfahren betrifft die Anwendung von Daratumumab (Darzalex®) in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Daratumumab war bisher zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Die Zulassung wurde jetzt erweitert auf die Kombination mit Bortezomib, Thalidomid 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. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab <table> <tr> <th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> <tr> <td> Induktionstherapie - Dreifachkombination auf Basis von Bortezomib + Dexamethason Hochdosistherapie - mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Erhaltung - Lenalidomid </td><td>beträchtlich</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table>			Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Induktionstherapie - Dreifachkombination auf Basis von Bortezomib + Dexamethason Hochdosistherapie - mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Erhaltung - Lenalidomid	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG														
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
Induktionstherapie - Dreifachkombination auf Basis von Bortezomib + Dexamethason Hochdosistherapie - mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Erhaltung - Lenalidomid	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere Anmerkungen sind: • Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften und der Versorgungssituation in Deutschland. Allerdings wird die in dieser Indikation einzig zugelassene Dreifachkombination Kombination Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason in Deutschland nur selten eingesetzt. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie CASSIOPEIA zum Vergleich der Kombination von Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (D-VTd) gegenüber Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (VTd). • Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führt zur Steigerung der Rate stringenter Komplettremissionen, zur Erhöhung der Rate von Patienten ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD), zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, und zeigt bei kurzer Nachbeobachtungszeit einen Trend zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Daratumumab insgesamt nicht gesteigert, erhöht ist die Rate von schweren Neutropenien und von Infektionen. Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führt zur Senkung der Rate Therapie-assoziiierter Todesfälle (9 vs 1). Mit Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (D-VTd) wird ein neuer Standard in der Induktionstherapie von Patienten etabliert, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Zur belastbaren Quantifizierung des Einflusses von Daratumumab auf die Gesamtüberlebenszeit sind weitere Datenschnitte erforderlich. Unklar ist, ob die Kombination mit Daratumumab auch bei den anderen, etablierten Induktionstherapien zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse führt. Offen ist auch, ob eine Daratumumab-Erhaltungstherapie erforderlich ist.	
2. Einleitung 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,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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, 2].	
3. Stand des Wissens 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 [3]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1, 2]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation führt auch in der Ära neuer Arzneimittel in der Erstlinientherapie zu einer Erhöhung der Rate kompletter Remissionen, zu einer Verbesserung der Ansprechtiefe und zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit gegenüber einer ausschließlichen medikamentösen Therapie [4, 5, 6, 7]. Die progressionsfreie Überlebenszeit ist länger nach Hochdosistherapie in der Erst- als in der Rezidivtherapie, hat aber keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. Der Algorithmus für die Erstlinientherapie orientiert sich an der Eignung der Patienten für eine autologe Stammzelltransplantation. Begrenzend sind die Nebenwirkungen der Hochdosistherapie. Eine obere Altersgrenze für die Indikation zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist schwer zu definieren. Die Mehrzahl der randomisierten Studien zum Wert dieser Therapie schloss Patienten bis zum Alter von 65, die US Intergroup und die deutsche GMMG-Studiengruppe neudiagnostizierte Patienten bis zum Alter von einschließlich 70 Jahren, die deutsche DSMM bei fehlender Komorbidität bis zum Alter von 75 Jahren ein. Wichtige Kriterien sind das biologische Alter mit guten Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbidität. Bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, gliedert sich die Behandlung in Induktion, autologe Transplantation, ggf. Konsolidierung und Erhaltung. Die Wahl der initialen Therapie bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind, sollte berücksichtigen, dass eine Stammzellapherese zum späteren Zeitpunkt nicht klinisch relevant	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
beeinträchtigt wird. Empfohlene Schemata sind in Tabelle 2 zusammengefasst. In der Regel soll mit einer Triplet-Therapie behandelt werden.		
<i>Tabelle 2: Empfohlene Kombinationen zur Induktionstherapie bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind</i>		
Kombinationstherapie	Anmerkungen	
Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRD)	Wirksamkeit und Sicherheit sind in Phase-II- und -III-Studien belegt. Die Kombination ist nicht zugelassen. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Polyneuropathie und Thrombembolien.	
Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCD)	Wirksamkeit und Sicherheit sind in Phase-III-Studien belegt. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie.	
Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (VTD)	Wirksamkeit und Sicherheit sind in Phase-III-Studien belegt. Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTD) führt zu einer höheren Remissionsrate als Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason (VCD). Zu den relevanten Nebenwirkungen von VTD gehört ein höheres Risiko für Polyneuropathie, während VCD mit einer höheren Hämatotoxizität belastet ist.	

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)																			
Bortezomib / Dexamethason		Die Ansprechraten und die Nebenwirkungsraten sind niedriger als bei Triple-Therapien.		Da nur wenige der neueren Schemata direkt miteinander verglichen wurden, werden diese gleichberechtigt empfohlen. Die Remissionstiefe und insbesondere das Erreichen eines fehlenden Nachweises minimaler Resterkrankung (MRD-Negativität) spielt für die Prognose der Patienten eine wichtige Rolle. Das Erzielen einer MRD-Negativität wurde in mehreren Studien mit einem verbesserten progressionsfreien Überleben, aber auch mit einem verbesserten Gesamtüberleben korreliert. Darüber hinaus ist der Erfolg der Erhaltungstherapie, die nach zugelassenem Standard mit Lenalidomid durchgeführt wird, von der Remissionstiefe abhängig. Patienten, die in einer kompletten Remission eine Erhaltungstherapie erhalten, profitieren hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD38. CD38 ist auf allen Plasmazellen und auf vielen anderen hämatopoetischen Zellen nachweisbar. Das Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen. Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Tabelle 3: Daratumumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit Multiplem Myelom, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind <table><tr><th>Erstautor / Jahr</th><th>Studie</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>sCR² (HR³)</th><th>PFÜ⁴ (Monate) (HR³)</th><th>ÜL⁵ (Monate) (HR³)</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>				Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	sCR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)								
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie					N ¹	sCR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)												

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)
Moreau, 2019 [8], Dossier	CASSIOPEIA	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason + Daratumumab	1085	20,3 vs 28,9 ⁶ 1,46 ⁷ p < 0,0001	n. e. vs n. e. ⁸ 0,49 p < 0,0001	n. e. vs n. e. 0,52 p = 0,0070	
¹ N – Anzahl Patienten; ² sCR – stringent Complete Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht;								
Aufgrund der Daten der CASSIOPEIA-Studie wurde Daratumumab im September 2019 von der FDA und im Januar 2020 von der EMA für die Kombinationstherapie mit Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason zugelassen.								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Daratumumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA 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.	Aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom kann entnommen werden, dass Patienten vorab der autologen Stammzelltransplantation standardmäßig mit einer Induktionstherapie behandelt werden. Für diese geht dabei eine einhellige Empfehlung für eine Dreifachkombination hervor, welche die beiden Wirkstoffe Bortezomib und Dexamethason beinhaltet. Diesbezügliche Dreifachkombinationen für die Induktionstherapie sind Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Dexamethason, Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason sowie Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Hinsichtlich des Zulassungsstatus der jeweiligen Arzneimittel ist einzig die Dreifachkombination aus Bortezomib mit Thalidomid und Dexamethason zugelassen. Die Dreifachkombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Ebenso ist Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Myeloms bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, nicht zugelassen. Für die Dreifachkombination bestehen aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der European Medicines Agency (EMA) zu Lenalidomid (Revlimid®) zur Behandlung des neu diagnostiziertem multiplen Myeloms festgestellt, dass für Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, die für eine dementsprechende Zulassung vorgelegte Evidenz keine Schlussfolgerung weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie erlaubt hat. Der G-BA hat mit Beschluss vom 18. Oktober 2018 die Expertengruppen Off-Label mit der Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung der Kombinationstherapien Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms beauftragt. Vor diesem Hintergrund besteht eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Für die Induktionstherapie wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestehend aus einer Bortezomib-

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes bestimmt. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich gleichermaßen geeignete Komparatoren dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason. Die zugelassene Zweifachkombination aus Bortezomib und Dexamethason wird aufgrund der einhelligen Empfehlung für eine Dreifachkombination in der Induktionstherapie nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der Induktionstherapie folgt eine Hochdosistherapie mit Melphalan mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Die Hochdosistherapie mit dem Wirkstoff Melphalan stellt gemäß vorliegender Evidenz den diesbezüglichen Standard dar. Eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation konnte bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren.
	4. 2. Studie Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie CASSIOPEIA. In dieser Studie wurde Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (D-VTd) mit Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (VTd) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit therapiepflichtigem Multiplem Myelom, die für eine Hochdosistherapie geeignet waren. Das mediane Alter lag bei 58 Jahren, 48% der Patienten hatten einen ECOG Status 0. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Studie besteht aus zwei Teilen, mit getrennter Randomisierung: - R 1 alle Patienten: Induktion und Konsolidierung VTd ± Daratumumab - R 2 Patienten >PR (partielle Remission) nach Transplantation: Beobachtung vs Daratumumab Der erste Datenschnitt erfolgte am 19. Juni 2018, ein zweiter Datenschnitt am 1. Mai 2019. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Gesamtüberlebenszeit nach der 1. Randomisierung war einer der zahlreichen sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts lag die Anzahl der Ereignisse im Kontrollarm fast doppelt so hoch im Vergleich zum Daratumumab-Arm (48 vs 26 Ereignisse). Der Unterschied ist statistisch signifikant. Die Auswertung im Dossier zeigt eine Separation der Überlebenskurven bereits nach etwa 12 Monaten. Leider fehlt im Dossier eine detaillierte Darstellung der Folgetherapien. So kann nicht evaluiert werden, ob und in welchem Maße wirksame Folgetherapien unter Einschluss von Daratumumab im ersten Rezidiv einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben.	Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich sowohl zum Zeitpunkt des 1. als auch des 2. Datenschnitts ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt zugunsten der Daratumumab-Vierfachkombination. Es ist jedoch einschränkend zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Datenschnitte nur eine geringe Anzahl von Ereignissen vorliegt. Darüber hinaus bestehen die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf den Übergang in die Erhaltungsphase.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der zahlreichen sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sie wurde durch die Kombination mit Daratumumab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio zum 2. Datenschnitt liegt bei	Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen sowohl zum 1. als auch zum 2. Datenschnitt vor. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatten unter

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	0,49, fast identisch zum Ergebnis beim ersten Datenschnitt. Der Median wurde in beiden Studien-Armen noch nicht erreicht.	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason 83 Patienten (15,3 %) ein Ereignis erlitten gegenüber 151 Patienten (27,9 %) unter Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (HR: 0,49; [95 %-KI: 0,38; 0,65; p < 0,0001). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Das Erreichen einer stringenten, kompletten Remission (sCR) 100 Tage nach der autologen Stammzelltransplantation war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser wurde von 28,9% der Patienten im Daratumumab und von 22,0% der Patienten im Kontrollarm erreicht (Odds Ratio 1,60; p=0,0010). Eine VGPR (Very Good Partial Response) wurde von 83% der Patienten im Daratumumab-Arm versus 78% der Patienten im Kontrollarm erreicht (p = 0,024). MRD-Negativität (die nicht zwangsläufig eine IMWG-Komplettremission beinhalten muss) auf einem Niveau von 10⁻⁵ wurde von 64% der Patienten im Daratumumab-Arm versus 44% der Patienten im Kontrollarm erreicht (p = 0,024).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Dabei zeigten sich keine durchgehenden Unterschiede zwischen den Therapiearmen.	In Bezug auf die Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie hinsichtlich der Krankheitssymptomatik in der Skala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30. Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich in dem Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt ein Vorteil für die Daratumumab-Vierfachkombination in der Funktionsskala „globaler Gesundheitsstatus“ der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den beiden Studienarmen mit 47% gleich häufig auf. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die im Daratumumab-Arm häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (28%), Fieber (26%), Infektionen (22%), Thrombozytopenie (11%), Fatigue (8,0%) und die nur im experimentellen Arm potentiell auftretenden infusionsassoziierten Reaktionen (2,7%). Anzumerken ist die hohe Rate (9% in jedem der Induktionsarme) an Grad 3/4-Neuropathien. Die Anzahl der Therapie-assoziierten Todesfälle lag bei 1 im Daratumumab- versus 9 im Kontrollarm. Bemerkenswert ist die niedrige Abbruchrate in dem experimentellen Arm. Zwar kommt es durch die Hinzunahme von Daratumumab zu zusätzlichen UE, jedoch verbessert sich insgesamt dabei die Steuerbarkeit der Kombinationstherapie, wodurch mehr Patienten auf einer effektiven Therapie gehalten werden können. Die häufiger auftretenden, unerwünschten Ereignisse im Daratumumab-Arm wie Schüttelfrost, Atemwegserkrankungen, Infektionen und Neutropenie führen nicht häufiger zu Therapieabbrüchen und stellen somit klinisch handhabbare unerwünschte Ereignisse dar. Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, verringern die Wirksamkeit der Anti-Myelom-Therapie. Die Zahl der nach Induktion gesammelten autologen Blutstammzellen lag im Daratumumab-Arm bei $6,3 \times 10^6/\text{kg}$ Körpergewicht, im VTd-Arm dagegen bei $8,9 \times 10^6/\text{kg}$ Körpergewicht, ebenso benötigen mehr Patienten nach Daratumumab die Gabe von Plerixafor zur Sammlung. Dieser Unterschied könnte möglicherweise im späteren Behandlungsverlauf relevant werden, wenn eine weitere Hochdosistherapie und autologe Stammzellretransfusion erwogen wird.	In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten schwerwiegende UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist in den Details nachvollziehbar. Nicht nachvollziehbar ist die Schlussfolgerung, nach denen die zweckmäßige Vergleichstherapie ... umgesetzt wurde, die Studie sich aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens eignet.	Der pharmazeutische Unternehmer stellte Ergebnisse der RCT CASSIOPEIA vor. In Teil 1 der Studie wird das Regime Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) mit dem Regime Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) in der Induktions- und Konsolidierungsphase verglichen. In Teil 2 der Studie schließt sich nach Re-Randomisierung der Patienten aus Teil 1 eine Erhaltungsphase aus Daratumumab oder beobachtendem Abwarten an. Die Zulassung umfasst nur die Induktions- und Konsolidierungsphase, nicht hingegen die Erhaltungsphase.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Demgemäß kann Teil 1 der Studie ungeachtet der nicht dem Versorgungsstandard entsprechenden Erhaltungstherapie in Teil 2 der Studie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden
	5. Ausmaß des Zusatznutzens 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. Die Ansprechraten, aber auch das progressionsfreie Überleben, sind beim Multiplen Myelom in der ersten Behandlungslinie am längsten. Durch die klonale Evolution der Erkrankung und die Entwicklung von Resistenzen werden diese Ergebnisse in nachfolgenden Therapielinien nicht mehr erreicht. Nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation in der ersten Therapielinie sind Langzeitremissionen über 10 Jahre hinaus bei etwa 10-15% der Patienten beschrieben. Rezidivfreiheit korreliert mit dem Erreichen einer MRD-Negativität. Das Erreichen einer tiefen Remission in der ersten Therapielinie setzt sich daher unmittelbar in die Gesamtprognose der Patienten um. In diesem Verfahren zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, führt die Hinzunahme von Daratumumab zur Kombinationstherapie Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason zu einer Steigerung der Rate stringenter Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zu einem Trend zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtungszeit, und zur Senkung der Rate Therapie-assoziiierter Todesfälle. Die in der CASSIOPEIA Studie	Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich deutlich positiver Effekt unter der Daratumumab-Kombinationstherapie D-VTd. Bedingt durch die deutlichen Unsicherheiten kann dieser in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden. In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil für D-VTd in Bezug auf das Symptom „Schmerzen“ vor. Kein Unterschied wird in Bezug auf

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erzielten Ergebnisse mit einer Gesamtansprechrate von 94% nach Induktionsbehandlung ($\geq$ partielle Remission) und einer Rate an MRD-negativen Remissionen von 35% mit einer Verbesserung auf 64% nach Konsolidierung stellen bislang nie erreichte Ergebnisse in der Myelombehandlung dar. Dies gilt auch für das publizierte progressionsfreie und Gesamtüberleben in dieser Studie. Bemerkenswert ist darüber hinaus, dass die Addition des monoklonalen Antikörpers nicht zu einer negativen Beeinträchtigung der Lebensqualität geführt hat. In beiden Behandlungsarmen der CASSIOPEIA Studie kam es zu raschen und signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität. <u>Was ist die beste Erstlinientherapie?</u> Nach der derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnis stellt die Kombinationstherapie aus einem Proteasomeninhibitor, einem immunmodulatorischen Agens und Dexamethason die effektivste Kombinationstherapie in der Induktionsbehandlung des Multiplen Myeloms vor autologer Stammzelltransplantation dar und ist als solche empfohlen [1, 3]. Allerdings ist die sowohl international am häufigsten eingesetzte und auch von allen europäischen Studiengruppen in den klinischen Studien als zu präferierende Standardinduktionstherapie konsentrierte Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) in Deutschland formal nicht zugelassen, ebenso das im klinischen Alltag am meisten verwendete Kombinationsregime aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd). Daher entspricht der in der CASSIOPEIA Studie gewählte Standardarm der effektivsten, zugelassenen Standardtherapie. Die signifikant verbesserten Ergebnisse durch die Hinzunahme des monoklonalen Antikörpers hinsichtlich Ansprechen, progressionsfreiem und Gesamtüberleben stellen aus wissenschaftlicher Sicht eine wesentliche Verbesserung in der Erstbehandlung des Multiplen Myeloms dar. Gleichzeitig ist dies mit keiner relevanten Addition an Nebenwirkungen oder Beeinflussung der Lebensqualität verbunden. D-VTd sollte daher die neue Standardtherapie außerhalb von klinischen Studien sein.	den Gesundheitszustand feststellt. Hinsichtlich der Kategorie Lebensqualität zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-VTd. In der Kategorie Nebenwirkungen liegt kein Unterschied hinsichtlich schwerwiegenden UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs vor. Insgesamt liegen somit Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Bedingt durch die beschriebenen relevanten Unsicherheiten kann das Ausmaß des Vorteils

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Offen ist, ob eine Daratumumab-Erhaltungstherapie erforderlich ist.	im Gesamtüberleben nicht quantifiziert werden. In der Gesamtschau liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. 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)
3. 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)
4. Gay F, Oliva S, Petrucci MT et al.: Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 16:1617-1629, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00389-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00389-7)
5. Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al.: Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med 371:895-905, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1402888](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402888)
6. Attal M, Llaouwers-Cances V, Hulin C et al.: Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med 376: 1311-1320, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1611750](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750)
7. Cavo M, Gay FM, Beksac M et al.: Autologous Haematopoietic Stem-Cell Transplantation Versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone, With or Without Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone Consolidation Therapy, and Lenalidomide Maintenance for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (EMN02/HO95): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. Lancet Haematol 7:e456-468, 2020. DOI: [10.1016/S2352-3026\(20\)30099-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30099-5)
8. Moreau P, Attal M, Hulin C et al.: Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab Before and After Autologous Stem-Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CASSIOPEIA): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. Lancet 394:29-38, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)

5.7 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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Daratumumab (Darzalex®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht. Daratumumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit einem neu diagnostizierten multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA fest: • eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes • gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, • gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte randomisierte Studie stuft das IQWiG als ungeeignet ein, da darin die Vorgaben an die	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zweckmäßige Vergleichstherapie nicht vollständig umgesetzt worden seien. Die in der Studie gezeigten Vorteile beim Gesamtüberleben, der Schmerzsymptomatik sowie der Lebensqualität werden damit nicht berücksichtigt. Der Hersteller hat im Dossier damit einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.	
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent 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 nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:

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



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, Oncoceptides 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, Oncoceptides 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 Oncoceptides, 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 konsentiierte 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 aner kennenswert 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 herausgefliegen. – 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 Unterschiede 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-098 Daratumumab

Stand: Juni 2019

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

Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason

zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms; Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation 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.	• Autologe Stammzelltransplantation • Allogene Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V): • Es liegen keine Beschlüsse vor. Beschlüsse über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V: Beschluss vom 18.10.2018: • Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms • Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 23. Februar 2018) – Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind: Beschluss vom 19.01.2017: • Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom • Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<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 Bortezomib Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
Chemotherapien	
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: [...] – multiplem Myelom
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Bortezomib L01XX32 Velcade®	VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind. [...]

Lenalidomid L04AX04 Revlimid®	Multiples Myelom Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation. [...]
Immunstimulanzen	
Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA®	Multiples Myelom Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa- 2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen. [...]
Glucocorticoide	
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) [...] – 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.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-098 (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.....	28
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	46
Referenzen.....	48

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

Anwendungsgebiet lt Beratungsanforderung: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

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

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *multiplen 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 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2017 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom vom 19. Januar 2017.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 beschlossen:

I. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz.2006 S. 4466), zuletzt geändert am 15. September 2016 (BAnz AT 22.12.2016 B2), wird wie folgt geändert:

In der Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind) werden

1. im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) nach der Nummer 11.1 folgende Nummern 11.2 und 11.3 angefügt:

„11.2 Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom
Beschluss gültig bis 30. Juni 2022

11.3 Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie
Beschluss gültig bis 30. Juni 2022 (verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 SGB V)“

(...)

G-BA, 2017 [5]

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms sowie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms vom 18. Oktober 2018

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2018 beschlossen, die Expertengruppen Off-Label mit folgenden Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu beauftragen:

- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms
sowie
- Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms.

3.2 Cochrane Reviews

Scott K et al., 2016 [13].

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

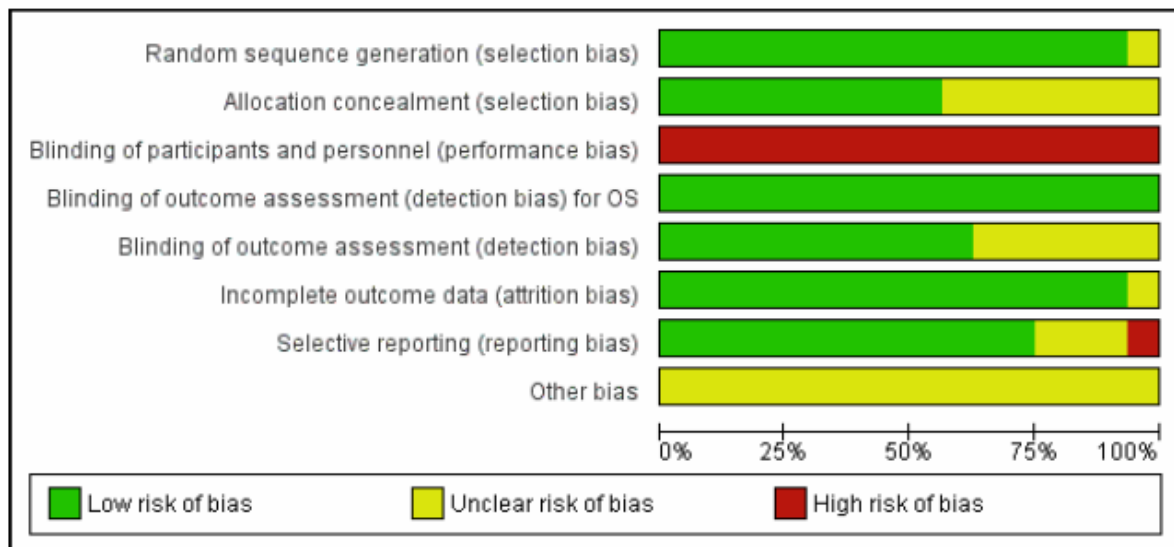
Ergebnisse

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).
 - o 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.
 - o 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 F et 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 [8].

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.

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).
 - o

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
 - o 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 X et al., 2015 [9].

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:
 - o 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.
 - o 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).
 - o 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:
 - o 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.
 - o 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:
 - o 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, $P=0.90$)
 - o 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:
 - o 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.

Zeng ZH et al., 2017 [17].

Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to compare the early efficacy and survivals of induction regimens for transplant-eligible patients with untreated multiple myeloma.

Methodik

Population:

- the participants were transplant-eligible patients with newly diagnosed MM

Intervention/Komparator:

- different pre-ASCT induction therapies

Endpunkte:

- ORR, PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library until 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias was used to evaluate the quality of the included trials

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 RCTs that included 4,763 patients were analyzed

Qualität der Studien:

- The included RCTs had low risks of selection bias about random sequence generation, attrition bias, reporting bias, and other biases, in which the rates of low risk were 100%, 92.3%, 92.3%, and 76.9%, respectively. Studies without clear information on allocation concealment, performance bias and detection bias accounted for 53.8%, 92.3%, and 92.3%, respectively.

Studienergebnisse:

- Netzwerkm-metaanalyse:
 - o 13 included trials were able to be used to evaluate ORR: For the pairwise comparison of regimens, VTD had significantly higher ORR than other regimes, except for VDCR and VDR to which the superiority was non-significant. VDR, VDCR, VDC, VD, VBMCP-VBAD-B, TD, RD, and PAD had significantly higher ORR than VAD, Dex, and Cy-Dex. TAD showed significantly higher ORR than Cy-Dex and VAD, but had significantly poorer ORR than PAD, VBMCP-VBAD-B, VDC, VDCR, VDR, and VTD. Meanwhile, VDCR had significantly higher ORR than VDR. VBMCP-VBAD-B resulted in significantly better ORR than VD and TD. No statistically significant difference was found for other comparisons. VTD was ranked the best regimen in terms of ORR.
 - o Eight studies involving 10 regimens were included in NMA for OS: Results showed that VTD was significantly better than TAD and VAD, and PAD was also significantly superior to VAD. Meanwhile, Cy-Dex had a shorter OS than the other nine regimens. On the other hand, there was no statistically significant difference among VTDC, Cy-Dex, Dex, VD, VBMCP-VBAD-B, PAD, VTD, and TD. VTDC was ranked the best regimen for OS with relatively higher probability.
 - o Eight out of 14 trials reported data on PFS: PAD, VD, VTD, VBMCP-VBAD-B, TAD, and VTDC had significant superiority when compared with TD (Table S3). PAD, VD, VTD, VBMCP-VBAD-B, TAD, and VTDC had significantly better PFS than TD. Furthermore, TAD and PAD resulted in significantly better PFS than VAD. VBMCP-VBAD-B had significantly better PFS than VTD. No statistically significant difference was found for other comparisons. TAD was ranked the best regimen for PFS with relatively higher probability.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The NMA demonstrated that the VTD, VTDC, and TAD regimens are most beneficial in terms of ORR, OS, and PFS for transplant-eligible patients with NDMM, respectively.

Kommentare zum Review

- Many comparisons in the NMA were based on single study
- the survival of NDMM could be influenced by transplantation schemes, consolidation therapy, and maintenance therapy

Jain T et al., 2019 [7].

High-Dose Chemotherapy with Early Autologous Stem Cell Transplantation Compared to Standard Dose Chemotherapy or Delayed Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to examine patterns of OS and PFS with the early SCT versus SDT/late SCT approaches in patients with newly diagnosed MM.

MethodikPopulation:

- patients (OS and PFS) who underwent early SCT versus SDT/late SCT, in patients with newly diagnosed MM

Intervention/Komparator:

- SCT versus SDT/late SCT

Endpunkte:

- OS, PFS and treatment-related mortality (TRM)

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature search was conducted from database inception through October 1, 2017, with electronic databases such as MEDLINE, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 3633 patients were included in the analysis of these 12 studies, including 1822 who underwent early SCT and 1811 who underwent SDT/late SCT. All studies were randomized control trials that enrolled patients with newly diagnosed MM.

Qualität der Studien:

- The risk of bias assessment using the Cochrane risk of bias tool showed a moderate risk of bias overall

Studienergebnisse:

- OS: no statistically significant differences in OS between the 2 approaches
 - o To establish the robustness of this analysis, we performed sensitivity analysis by removing individual studies. Removing IFM 9906 changed the HR to .81 (95% CI, .68 to .97), which was then favorable toward early SCT.
 - o We also performed a sensitivity analysis after exclusion of studies that performed tandem transplantation as a part of the HDT/SCT. There was no change in the overall outcome of OS.

- PFS (reported in all studies): combined analysis revealed a statistically significant benefit with the early SCT approach (HR, .67; 95% CI, .54 to .82).
 - o In a sensitivity analysis, exclusion of individual studies did not change in the overall outcome of PFS, which remained favorable toward an early SCT approach. On exclusion of the 4 studies that used a tandem transplantation approach, PFS remained significantly favorable toward the early SCT arm (combined HR, .69; 95% CI, .60 to .79).
- Use of Novel Agents: A subgroup analysis was conducted for the 3 studies including novel agents with the induction regimen. The novel agents included in these studies were lenalidomide alone in 2 studies and a combination of lenalidomide and bortezomib in 1 study. The IFM9906 study used a novel agent, thalidomide, in the SDT arm; however, this was not included in the subgroup of novel agents, because thalidomide was used only in the SDT arm, whereas patients in the early SCT arm received vincristine, adriamycin, and dexamethasone as induction therapy.
 - o OS remained statistically non-significant between the early SCT and SDT/late SCT arms in the combined analysis of studies using novel agents. In studies not using novel agents for induction therapy, OS was still not statistically significantly different (Figure 3). PFS analysis showed a combined HR of .50 (95% CI, .36 to .70) for the 3 studies, indicating the statistically significant advantage of the early SCT approach (Figure 4). In the studies in which no novel agents were used in induction regimens, PFS was still statistically significantly better in the early SCT arm (HR, .73; 95% CI, .58 to .93).
- TRM and Response Rates: TRM has improved in the more recent studies compared with older studies; with less use of the more toxic traditional chemotherapy and improved supportive care. In the more recent studies, TRM with either approach was low, <2 %. Complete response and overall response rates remained better with the early SCT approach.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The data from our meta-analysis show a PNS benefit but no OS benefit of an early SCT approach in patients with newly diagnosed MM. In the studies using novel agents, a statistically significant PFS benefit but not a statistically significant OS benefit, possibly owing to limited follow-up in some recent studies. Although SCT should be offered to all transplantation eligible patients with newly diagnosed MM, the advantage in the era of the novel agents will continue to be evaluated.

Sekine L et al., 2019 [14].

Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis.

Fragestellung

In order to define, among current and past available therapeutic options, the best frontline treatment approaches for patients eligible to autologous transplantation, we have conducted a systematic review and MTC meta-analysis comprising all available randomized clinical trials to date.

Methodik

Population:

- newly diagnosed transplant-eligible MM patients.

Intervention/Komparator:

- two or more therapeutic approaches for MM

Endpunkte:

- OS, PFS, CR, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, LILACS, SciELO, Cochrane CENTRAL. The last date of the search was May 1st 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 clinical trial publications, enrolling 6474 patients and comparing 11 different treatment frontline setting regimens

Qualität der Studien:

- Overall, risk assessment was compromised by underreporting of randomization and concealment methods in most of the trials and non-blinding of participants and personnel.

TABLE 4 Quality assessment of included studies

Author	Year	Random Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants and Personnel	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting	Early Interruption
Barlogie	2006-2008	Unclear	Unclear	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	No
Cavo	2010-2013	Low risk	Low risk	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	No
Cook	2004	Unclear	Unclear	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	No
Lokhorst	2010	Unclear	Unclear	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	No
Ludwig	2013-2015	Unclear	Unclear	High risk	High risk	Low risk	Low risk	No
Morgan	2012	Unclear	Unclear	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	No
Pawlyn	2017	Low risk	Unclear	High risk	Unclear	Unclear	Unclear	No
Porter	2006-2007	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Unclear	Unclear	No
Sonneveld	2010-2015	Low risk	Low risk	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	No
Straka	2016	Unclear	Unclear	High risk	Unclear	Unclear	Unclear	No

Studienergebnisse:

- OS analysis showed superiority of CRD (cyclophosphamide-lenalidomide-dexamethasone) over TD-based (thalidomide-dexamethasone, HR = 0.76,0.62-0.90), VAD-based (HR = 0.71,0.52-0.90), and Z-Dex (idarubicin-dexamethasone, HR = 0.37,0.17-0.76) regimens.
- Concerning PFS, VTD (bortezomib-thalidomide-dexametasone) showed superior results when compared with TD-based (HR = 0.66,0.51-0.84), VAD-based (HR = 0.61,0.46-0.82), Z-Dex (HR = 0.42,0.22-0.78), and high dose dexamethasone (Dex, HR = 0.62,0.41-0.90) regimens.
- Bortezomib/thalidomide regimens were not superior to lenalidomide, considering these outcomes.
- Also, concerning complete and overall response, VTD ranked first among other regimens, showing clear superiority over thalidomide-only containing protocols.
- Safety outcome evaluated infectious, cardiac, gastrointestinal, neurological, thrombotic, and hematological grade 3 to 4 adverse events.
- Risk of thrombotic events was higher with TAD (thalidomide-doxorubicin-dexamethasone), neurological with PAD (bortezomib-doxorubicin-dexamethasone), infectious with Dex, hematological with Z-Dex, gastrointestinal with VTD, and cardiac with PAD regimens.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study endorses current recommendations on combined immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors frontline regimens (in triplets) in transplant-eligible multiple myeloma patients, but also formally demonstrates the favorable performance of lenalidomide in overall and progression-free survival, when compared with bortezomib/thalidomide protocols.

Su B et al., 2018 [15].

A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents.

Fragestellung

To evaluate the role of high-dose melphalan plus autologous stem-cell transplantation (ASCT) as consolidation therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) in the era of novel agents, we undertook this meta-analysis.

Methodik

Population:

- patients with NDMM

Intervention:

- high-dose melphalan plus ASCT

Komparator:

- novel agents containing consolidation (→ bortezomib, lenalidomide, or thalidomide containing regimens as consolidation therapy)

Endpunkte:

- OS and (or) PFS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, the Cochrane controlled trials register, the SCI, ASH, EHA, and ASCO up to June, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Ja, vermutlich Cochrane approach (s.u. Table 1)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien & Qualität der Studien:

- four RCTs: two trials evaluated outcomes from highdose melphalan plus ASCT versus alkylating agent-based regimens plus lenalidomide; two trials evaluated outcomes from high-dose melphalan plus ASCT versus bortezomib-based triplet regimens
- We also identified 10 single-arm prospective trials of ASCT alone covering 1907 subjects. These trials along with the above four RCTs only provided response quality data of pre-ASCT versus Post-ASCT

Table 1. The included RCTs characteristics of ASCT versus novel agents based consolidations.

Author/year	N	Regimen	Methodological quality					Follow-up period (M)
			GAS	AC	Blinding	DW	ITT	
RCTs of ASCT versus novel agent-based chemotherapy as consolidation therapy								
(1). RCTs of alkylating agent-based regimens plus lenalidomide								
Palumbo 2014 [10]	273	E 4 cycles RD, 2 cycles Mel200 and ASCT, then R. C 4 cycles RD, 6 cycles MPR, then R.	Yes	No	No	Yes	Yes	51.2
Gay 2015 [11]	256	E 4 cycles RD, 2 cycles Mel200 and ASCT, then RP or R. C 4 cycles RD, 6 cycles CDR, then RP or R.	Yes	No	No	Yes	Yes	52
(2). RCTs of ASCT versus Bortezomib-based triplet regimens								
Attal 2017 [12]	700	E 3 cycles RVD, 1 cycles Mel200 and ASCT +2 cycles RVD, then R C 3 cycles RVD, 5 cycles RVD, then R	Yes	No	No	Yes	Yes	43
Cavo 2016 [13]	1192	E VCD induction, 1/2 cycles Mel ₂₀₀ and ASCT, then R C VCD induction, 4 cycles VMP, then R	Yes	No	No	Yes	Yes	34

E: experiment arm; C: control arm; RD: lenalidomide, dexamethasone; MP: melphalan, prednisone, and lenalidomide; R: lenalidomide; RP: lenalidomide, prednisone; RVD: lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; VCD: bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, and prednisone; GAS: generation of allocation sequence; AC: allocation concealment; DW: description of withdrawals; ITT: intention-to-treat analysis. M: months.

Studienergebnisse:

- Pooled analysis indicated that response quality improved further after ASCT in the era of novel agents (≥CR rates of 13% pre-ASCT versus 29% post-ASCT, p=.003).

- When compared to novel agents containing consolidation regimens, high-dose chemotherapy plus ASCT significantly improved progression-free survival (PFS) (HR =0.56, $p<.001$).
- No significant difference in overall survival (OS) was found between them (HR =0.66, $p=.22$). Of note, subgroup analysis indicated that ASCT could significantly improve OS (HR =0.49, $p=.0004$) when compared to alkylating agent-based regimens plus lenalidomide consolidation.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, response quality and PFS improved further over ASCT in the era of novel agents. The benefits with high-dose chemotherapy plus ASCT seemed to be more prominent when in comparison with alkylating agent-based regimens plus lenalidomide than bortezomib-based triplet regimens.

Yin X et al., 2018 [16].

Allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis from 2007 to 2017

Fragestellung

to evaluate the outcome of patients receiving allo-SCT and identified a series of prognostic factors that may affect the outcome of allo-SCT.

Methodik

Population:

- patients with multiple myeloma

Intervention:

- Treatment with allo-SCT

Komparator:

- Siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- OS, PFS, DFS, GvHD, relapse rate (RR), death rates and the 100-day, 1-, 2-, 3- and 5-year treatment-related mortality (TRM)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library from 2007.01.01 to 2017.05.03.

Qualitätsbewertung der Studien:

- We followed 5 items to evaluate study quality: (1) conditioning regimens, (2) stem cell source, (3) donor, (4) GvHD prophylaxis regimen, and (5) disease status before allo-SCT. When articles provided one corresponding item, 1 was given to the study or otherwise 0. Only studies received 5 scores were deemed as good quality, 4 scores were moderate quality and 3 scores were low quality.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 61 clinical trials involving 8698 adult patients

Qualität der Studien:

- According to quality assessment scores, 29 studies scored 5, 25 scored 4, and 7 scored 3.

Studienergebnisse:

- The pooled estimates (95% CI) for overall survival (OS) at 1, 2, 3 and 5 years were 70 (95% CI 56–84%), 62 (95% CI 53–71%), 52 (95% CI 44–61%), and 46 (95% CI 40–52%), respectively;
- for progression-free survival were 51 (95% CI 38–64%), 40 (95% CI 32–48%), 34 (95% CI 27–41%), and 27 (95% CI 23–31%), respectively;
- and for treatment-related mortality (TRM) were 18 (95% CI 14–21%), 21 (95% CI 17–25%), 20 (95% CI 13–26%), and 27 (95% CI 21–33%), respectively.
- Additionally, the pooled 100-day TRM was 12 (95% CI 5–18%).
- The incidences of grades II–IV acute graft-versus-host disease (GVHD) and chronic GVHD were 34 (95% CI 30–37%) and 51 (95% CI 46–56%), respectively. The incidences of relapse rate (RR) and death rate were 50 (95% CI 45–55%) and 51 (95% CI 45–57%), respectively.
- Importantly, disease progression was the most major cause of death (48%), followed by TRM (44%). The results failed to show an apparent benefit of allo-SCT for standard risk patients, compared with tandem auto-SCT. In contrast, all 14 trials in our study showed that patients with high cytogenetic risk after allo-SCT had similar OS and PFS compared to those with standard risk, suggesting that allo-SCT may overcome the adverse prognosis of high cytogenetic risk

Anmerkung/Fazit der Autoren

Due to the lack of consistent survival benefit, allo-SCT should not be considered as a standard of care for newly diagnosed and relapsed standard-risk MM patients. However, for patients with high-risk MM who have a poor long-term prognosis, allo-SCT may be a strong consideration in their initial course of therapy or in first relapse after chemotherapy, when the risk of disease progression may outweigh the transplant-related risks. A large number of prospective randomized controlled trials were needed to prove the benefits of these therapeutic options.

Dhakal B et al., 2018 [4].

Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

To perform a systematic review, conventional meta-analysis, and network meta-analysis of all phase 3 randomized clinical trials (RCTs) evaluating the role of HDT/ASCT.

Methodik

Population:

- Patients with newly diagnosed MM undergoing HDT/ASCT

Intervention:

- Combination chemotherapy with novel agents followed by consolidation with HDT/ASCT
- directly compared HDT1 vs HDT2 (for network meta analysis only).

Komparator:

- standard-dose therapy (SDT) alone

Endpunkte:

- PFS, OS, CR, TRM

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central, MEDLINE, and Scopus from January 2000 through April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs (2421 patients) for conventional meta-analysis and 5 RCTs (3171 patients) for network meta-analysis

Charakteristika der Population:

Table 1. Baseline Demographics of Relevant Randomized Clinical Trials

Source	Patients, No.	ISS III, %	High-Risk Cytogenetics, % ^a	Follow-up, mo.	Induction	Conditioning	SDT Regimen	Maintenance (HDT + SDT)
Palumbo et al, ⁸ 2014	273	23.6	28.8	51.2	RD	MEL 200 × 2	MPR	LEN until progression vs none
Gay et al, ⁷ 2015	256	29.0	21.8	52	RD	MEL 200 × 2	CRD	LEN + P vs LEN until progression
Attal et al, ⁵ 2015	700	18.0	12.8	44	RVD	MEL 200	RVD for 8 cycles	LEN for 1 y
Cavo et al, ⁶ 2016	1192	21.0	25	26	CyBorD	MEL 200 × 1 or 2	VMP for 4 cycles	LEN until progression

Abbreviations: CRD, cyclophosphamide, revlimid, and dexamethasone; CyBorD, cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone; HDT, high-dose therapy; ISS, International Staging System; LEN, lenalidomide; LEN+P, lenalidomide plus prednisone; MEL 200, melphalan 200 mg/m²; MPR, melphalan, prednisone, and revlimid; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RD, revlimid and dexamethasone;

RVD, revlimid, bortezomib, and dexamethasone; SDT, standard-dose therapy; VMP, bortezomib, melphalan, and prednisone.

^a High-risk cytogenetics include t(4:14), t(14:16), t(14:20), 17p deletion, 1q gain, and 1p deletion.

Qualität der Studien:

	Random Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of participant and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete Outcome Data	Other Bias
GIMEMA RV-MM- PL-209	+	+	+	+	+	+
RV-MM- EMN-441	+	+	+	+	+	+
IFM/DFCI 2009	+	+	+	+	+	+
EMN02/ HO95	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- Conventional meta-analysis:
 - o The combined odds for complete response were 1.27 (95%CI, 0.97-1.65; P = .07) with HDT/ASCT when compared with SDT.
 - o The combined HR for PFS was 0.55 (95%CI, 0.41-0.74; P < .001) and 0.76 for OS (95%CI, 0.42-1.36; P = .20) in favor of HDT. Meta-regression showed that longer follow-up was associated with superior PFS (HR/mo, 0.98; 95%CI, 0.96-0.99; P = .03) and OS (HR/mo, 0.90; 95%CI, 0.84-0.96; P = .002).
 - o For PFS, tandem HDT/ASCT had the most favorable HR (0.49; 95%CI, 0.37-0.65) followed by single HDT/ASCT with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (HR, 0.53; 95%CI, 0.37-0.76) and single HDT/ASCT alone (HR, 0.68; 95%CI, 0.53-0.87) compared with SDT.
 - o For OS, none of the HDT/ASCT-based approaches had a significant effect on survival.
 - o Treatment-related mortality with HDT/ASCT was minimal (<1%).
- NMA:
 - o In addition to the 4 studies included in the conventional meta-analysis, we included the results of the recent study from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMTCTN0702) or STaMiNa study.¹⁰ In this study, after receiving HDT1, the patients were randomized into 3 different arms: (1) HDT2 (n = 247); (2) HDT1 plus 4 cycles of VRD (n = 254); and (3) none (N = 257). All 3 arms received lenalidomide maintenance until progression. More than 50% of the patients in all 3 arms received prior induction with

VRD; however, 32% of patients in HDT2 arm and 11% of patients in HDT1 plus VRD arm did not receive the assigned post-HDT1 treatment. The study showed no difference in the OS (HDT2, 85%; HDT1 plus VRD, 85.7%; and HDT1, 83.4%) and PFS (HDT2, 56.5%; HDT1 plus VRD, 56.7%; and HDT1, 52.2%) at 38 months follow-up.

- o SDT was used as the comparator: the solid lines show the results of univariate network meta-analysis run separately for PFS and OS, and the dashed lines (and estimates in italic) show the results of the multivariate network meta-analysis that incorporates the correlation between PFS and OS “inferring” the OS results of trials that did not report OS. Treatments based on HDT/ASCT were associated with superior PFS compared with SDT. Furthermore, HDT2 had the most favorable results for PFS compared with SDT (HR, 0.49; 95% CI, 0.37-0.65) followed by HDT1 plus VRD (HR, 0.53; 95% CI, 0.37-0.76). For OS, none of the HDT/ASCT-based approaches had a significant effect on survival compared with SDT. No significant inconsistency was found; thus, the results of the consistency model are presented. The results of the inconsistency model were not qualitatively different.
- o Among the results shown, the comparison of HDT2 vs HDT1 is worth mentioning. Our results showed that HDT2 (HR, 0.79; 95% CI, 0.55-0.92; $P < .001$) and HDT1 plus VRD (HR, 0.78; 95% CI, 0.54-1.00; $P = .02$) were associated with superior PFS compared with HDT1, but no difference in OS was observed.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Up-front HDT/ASCT remains an effective treatment strategy for patients with newly diagnosed MM and has an acceptable profile of toxic effects and costs.

Chen M et al., 2018 [3]

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^2	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-eligible induction treatment, 8 studies reported 318 serious infection events in 1612 patients who received IMiD-based therapy. Since all the patients only used thalidomide-based regimens for therapy...

- o ...when we pooled the data, patients using thalidomide-based regimens for therapy showed a significantly decrease risk for serious infection compared with the control (RR = 0.82, 95% CI 0.72–0.94, $p < 0.01$). Using GRADE, we rated the quality of identified studies as moderate, owing to risk of bias.
- o IMiD-based maintenance therapy statistically significantly increased the rate of serious infection in patients with MM (RR = 1.59, 95% CI 1.26–2.01, $p < 0.01$). Using GRADE, we rated the quality of identified studies as moderate, due to risk of bias.
- o Subgroup analysis showed that lenalidomide-based maintenance therapy significantly increased risk of serious infection (RR = 2.45, 95% CI 1.57–3.83, $p < 0.01$).
- o However, thalidomide-based maintenance therapy did not show a significant increase of risk of serious infection (RR = 1.30, 95% CI 0.98–1.71, $p = 0.068$). We graded the results as low because of 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 geeignete Patienten.

3.4 Leitlinien

NICE, 2016 [12].

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
 - o 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).]
 - o 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).]

- o 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).]

First autologous stem cell transplantation

- 1.5.4 Consider using frailty and performance status measures that include comorbidities to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.
- 1.5.5 Do not use age or the level of renal impairment alone to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.

Allogeneic stem cell transplantation

- 1.5.6 Take into account that only a small number of people with myeloma are suitable for allogeneic stem cell transplantation.
- 1.5.7 When assessing whether people with myeloma are suitable for an allogeneic stem cell transplant, take into account:
 - o whether the person has chemosensitive disease
 - o how many previous lines of treatment they have had
 - o whether a fully human leukocyte antigen (HLA) matched donor is available
 - o how graft-versus-host disease (GvHD) and other complications may get worse with age
 - o the risk of higher transplant-related mortality and morbidity, versus the potential for long-term disease-free survival
 - o improving outcomes with other newer treatments
 - o the person's understanding of the procedure and its risks and benefits.
- 1.5.8 Consider allogeneic stem cell transplantation as part of a clinical trial if one is available.

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

Treatment Guidelines for Newly Diagnosed Multiple Myeloma

- Patients ≤ 65 Years Old and Transplant-Eligible: Whenever possible, patients should be considered for a clinical trial. In the absence of a suitable trial, patients who are 65 years old or younger and are transplant-eligible should receive a course of therapy consisting of:
 - o Pre-transplant induction with a 3-drug regimen that includes a novel agent
 - o High dose melphalan +/- bortezomib followed by autologous stem cell transplantation
 - o Post transplant consolidation
 - o Maintenance lenalidomide and/or bortezomib until disease progression.

Induction Regimens:

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

Bortezomib-based induction regimens:

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

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

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

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

37. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2010;116(5):679-686.

CYBORD:

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

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

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

VRD*:

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

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

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

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

Thalidomide-based regimens:

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

Referenzen aus Leitlinie:

38. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006 Jan;24(3):431-6.
39. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008 May;26(13):2171-7.
40. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009 Apr;113(15):3435-42.
41. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005 Jul;106(1):35-9.
42. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, Jaccard A, Bouscary D, Leblond V, et al. Dexamethasone + thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as a pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma (MM): a randomized trial [abstract]. *Blood* 2006;108(11 Part 1):22.
43. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, van der Holt B, Martin H, Barge R, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008 Jan;93(1):124-7.
44. Zamagni E, Valdre L, Cini M, Legnani C, Tosi P, Tacchetti P, et al. Baseline Thrombophilic alterations and risk of venous thromboembolism in 266 multiple myeloma patients primarily treated with thalidomide and high-dose dexamethasone [abstract]. *Blood* 2007;110(11).
45. Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, Anagnostopoulos A, Papaioannou M, Mitsouli C, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol* 2004 Jan;15(1):134-8.
46. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999 Jan;93(1):55-65.

Lenalidomide-based induction regimen:

- The combination of lenalidomide and dexamethasone is a well tolerated and convenient oral regimen resulting in high response rates when followed by ASCT, with 3 year PFS and OS

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

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

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

Other Regimens:

- Single agent dexamethasone is associated with suboptimal response and should not be used as the only therapy for myeloma. The VAD regimen should not be used due to the toxicity of this regimen (neurotoxicity, cardiac toxicity, myelosuppression) and its inferior outcomes compared to bortezomib containing regimens.

2. Stem Cell Transplantation:

- Autologous Stem Cell Transplant (ASCT):

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

51. Morgan GJ, Davies FE, Hawkins K, Brown J, Bell SE, Drayson MT, et al. The MRC Myeloma VII Trial of standard versus intensive treatment in patients <65 years of age with multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2002;100: 178a. Abstract 668.
52. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, et al. Intermediate dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70 : results of a randomized phase 3 study. *Blood* 2004 Nov;104(10):3052-7.
53. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371:895-905 September 4, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1402888
54. Fermand JP, Katsahian S, Devine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High dose therapy and autologous blood stem cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005 Dec;23(36):9227-33.
55. Bladé J, Sureda A, Ribera JM, Diaz-Mediavilla J, Palomera L, Fernandez-Calvo J, et al. High-dose therapy autotransplantation/intensification vs. continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to initial treatment chemotherapy. Results of a prospective randomized trial from the Spanish Cooperative Group PETHEMA [abstract]. *Blood* 2001;98:815a. Abstract 3386.
56. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006 Feb;24(6):929-36.
57. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GE, et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003 Mar;101(6):2144-51.

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

Referenzen aus Leitlinie:

65. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, YakoubAgha I, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006 May;107(9):3474-80.
66. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007 Mar;356(11):1110-20.
68. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al: Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* 2011 Dec;12(13):1195-203.

3. Post-Transplant Therapy:

- Consolidation:

All patients should receive 2 cycles of consolidation therapy in addition to maintenance therapy. Both bortezomib²³ and lenalidomide⁶⁹ based regimens have been used. Compared to thalidomide and dexamethasone, the combination of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as consolidation after ASCT significantly improved CR (46% vs 60%) and

CR/nCR rates (61% vs 73%). With a median follow-up of 30.4 months from start of consolidation, 3-year progression-free survival was significantly longer for the VTD group (60% vs 48% for TD). Grade 2 or 3 peripheral neuropathy (8.1% vs 2.4%) was more frequent with VTD (grade 3, 0.6%) versus TD consolidation.

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

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

Maintenance Therapy:

- **Lenalidomide:**

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

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

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

- **Bortezomib:**

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

- **Thalidomide:**

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

73. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009 Apr;27(11):1788-93.

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

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

- α -Interferon (IFN):

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

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

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

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

Prednisone:

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

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

Referenzen aus Leitlinie:

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

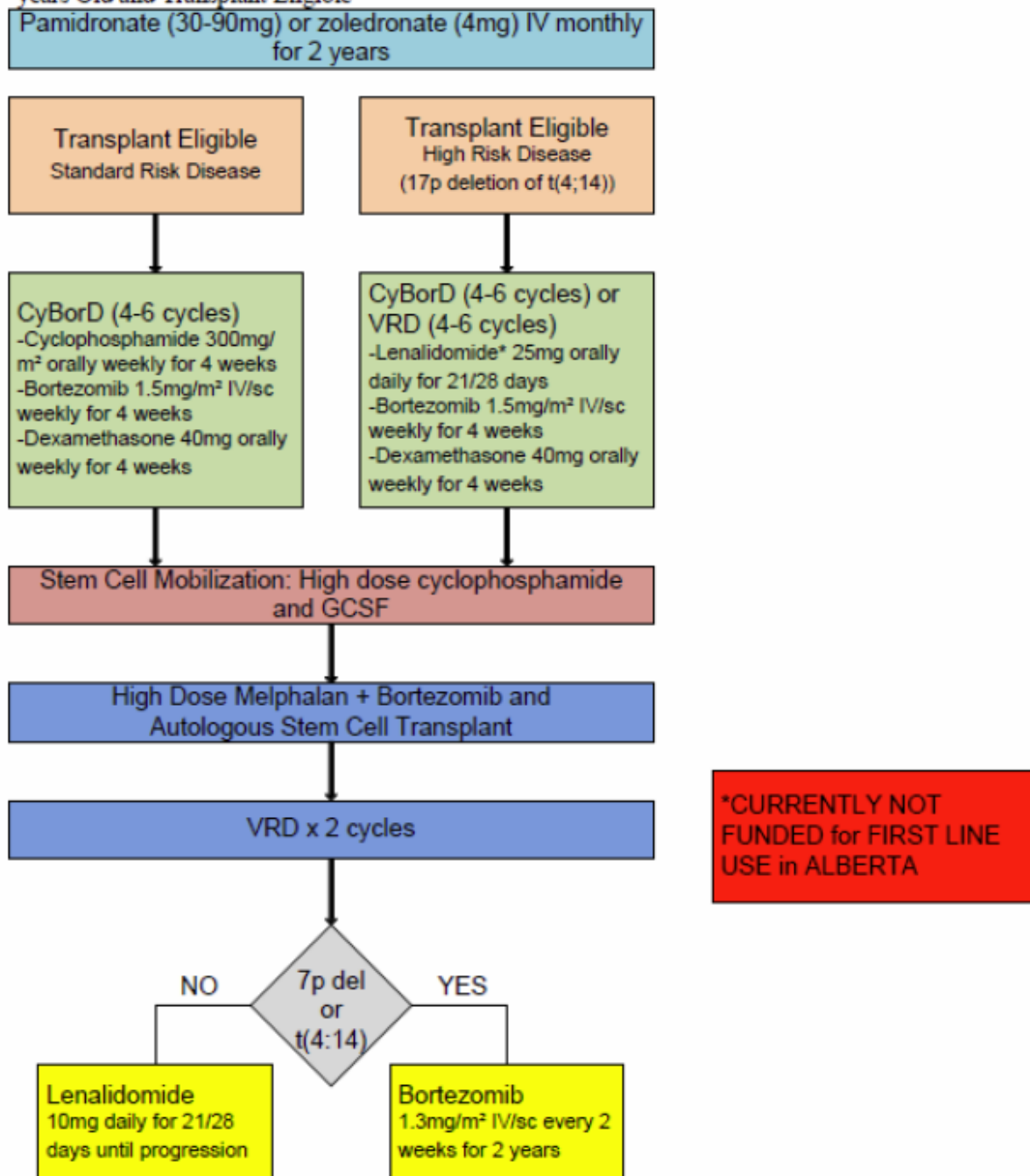
Summary:

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

- CYBORD is the recommended regimen for initial therapy of newly diagnosed transplant eligible patients. Patients should receive 4-6 cycles prior to stem cell collection. Cycles are repeated every 28 days. A twice weekly schedule can be used for sicker patients requiring a more rapid initial response to therapy.
- High risk patients (17p deletion, t(4;14)) should receive a bortezomib based regimen and should be considered for initial therapy with a combination of bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD)*. **Lenalidomide is not currently funded for up front treatment of myeloma.**
- Patients refractory to VCD (fail to achieve at least PR) should be switched to second line therapy with lenalidomide and dexamethasone or VRD (bortezomib days 1,4,8,11, Lenalidomide days 1-14, weekly dexamethasone) for several cycles prior to stem cell mobilization

- Cyclophosphamide 2.5g/m² followed by growth factor administration is used for stem cell collection
- The standard stem cell transplant regimen consists of a single transplant conditioned with high dose (200mg/m²) Melphalan with bortezomib (1.3mg/m² day -5, -2, +1, and +4)
- Following transplant:
 - o All patients should receive 2 cycles of VRD*
 - o Following consolidation, patients with 17p deletion or t(4:14) should receive bortezomib (1.3mg/m²) every 2 weeks for 2 years. All others should receive lenalidomide 10mg daily for 21-28/28 days every 4 weeks until disease progression

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



Moreau P et al., 2017 [11].

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^a)

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 |

^aBy 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

Younger patients (<65 years or fit patients <70 years in good clinical condition).

- For patients in good clinical condition (e.g. fit patients), induction followed by high-dose therapy (HDT) with autologous stem cell transplantation (ASCT) is the standard treatment [II, B].
- Two recent phase III trials comparing front-line ASCT versus ASCT at the time of first relapse showed that PFS was improved in the front-line ASCT arm (in the context of triplet novel agent-based induction). Response rates to induction therapy have been significantly increased by the use of novel agent-based combinations. Bortezomib dexamethasone, which is superior to the classical VAD regimen (vincristine, doxorubicin and high-dose dexamethasone) [II, B], has become the backbone of induction therapy before ASCT.
- The addition of a third agent to bortezomib dexamethasone, e.g. thalidomide (VTD), doxorubicin (PAD), lenalidomide (RVD) or cyclophosphamide (VCD), has shown higher

response rates in phase II trials. Three prospective studies have already shown that VTD is superior to thalidomide dexamethasone (TD) or bortezomib-dexamethasone [I, A].

- Two trials have prospectively compared VCD versus PAD [II, B] , and VTD versus VCD [II, B]. The first one showed that VCD and PAD were equally effective in terms of response, and that VCD was less toxic. The second one showed that VTD is the more effective regimen compared with VCD in terms of very good partial response rates, but was associated with a higher rate of peripheral neuropathy. Based on response rates, depth of response and PFS as surrogate markers for outcome, three-drug combinations including at least bortezomib and dexamethasone are currently the standard of care before ASCT. In Europe, VTD and VCD are the most preferred regimens. RVD, when approved, will probably be widely used [20]. Carfilzomiblenalidomide and dexamethasone (KRd), currently being evaluated in ongoing phase III trials, is associated with high response rates, but is currently only approved for treatment of relapsed MM.
- Four to six courses of induction are recommended before proceeding to stem cell collection.
- Melphalan [200 mg/m² intravenous (i.v.)] is the standard preparative regimen before ASCT [II, B]. Peripheral blood progenitor cells are the preferred source of stem cells, rather than BM [III, B].
- Tandem ASCT was evaluated before the era of novel agents.
- The benefit of tandem ASCT was observed in patients not achieving very good partial response after the first ASCT. In a recent study from The Netherlands and Germany (HOVON-65/GMMG-HD4 trial), in the context of bortezomib induction and maintenance treatment, OS was better in the GMMG group (tandem ASCT) in contrast to the HOVON group (single ASCT). Nevertheless, the trial was not powered to compare single versus double ASCT. The recent EMN02/H095 trial compared single versus tandem ASCT upfront; PFS was improved in the tandem ASCT arm of the study, hampered by a short follow-up. Additional data from a similar trial (BMT CTN 0702, NCT01109004) being conducted in the USA will solve this important issue.
- Allogeneic SCT is not indicated as part of front-line therapy and should only be carried out in the context of a clinical trial.

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.

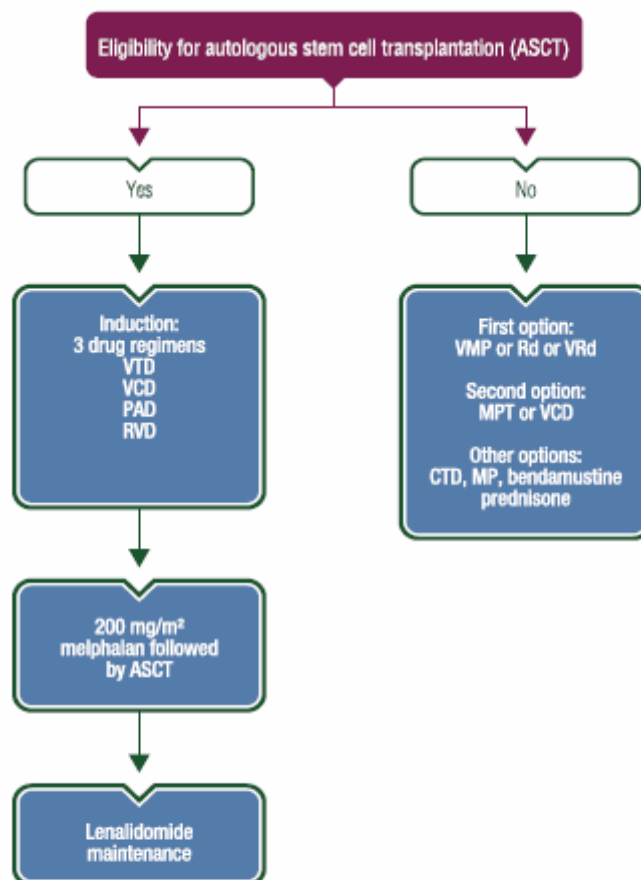


Figure 1. Front-line treatment of symptomatic multiple myeloma outside clinical trials.

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 J et al., 2019 [10].

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 Expert Panel'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 Eligible

- Recommendation 1.1. Patients should be referred to a transplant center to determine transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 1.2. Chronologic age and renal function should not be the sole criteria used to determine eligibility for SCT (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.1. The optimal regimen and number of cycles remain unproven. However, at least three to four cycles of induction therapy including an immunomodulatory drug, proteasome inhibitor (PI), and steroids is advised prior to stem-cell collection (Type:

evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

- Recommendation 2.2. Up-front transplant should be offered to all transplant-eligible patients. Delayed initial SCT may be considered in select patients (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.3. Agents associated with stem-cell toxicity, such as melphalan and/or prolonged immunomodulatory drug exposure (more than four cycles), should be avoided in patients who are potential candidates for SCT (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.4. Ample stem-cell collection (sufficient for more than one SCT) should be considered up front, due to concern for limited ability for future stem-cell collection after prolonged treatment exposure (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.5. The level of minimal response required to proceed to SCT is not established for patients receiving induction therapy—patients should be referred for SCT independent of depth of response (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.6. High-dose melphalan is the recommended conditioning regimen for ASCT (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.7. Tandem ASCT should not be routinely recommended (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit equals harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.8. Salvage or delayed SCT may be used as consolidation at first relapse for those not choosing to proceed to transplant initially (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.9. Allogeneic transplant for multiple myeloma is not routinely recommended but may be considered in select high-risk patients or in the context of a clinical trial (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, harm outweighs benefit; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.1. Consolidation therapy is not routinely recommended but may be considered in the context of a clinical trial. For patients ineligible or unwilling to consider maintenance therapy, consolidation therapy for at least two cycles may be considered (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 3.2. Lenalidomide maintenance therapy should be routinely offered to standard-risk patients starting at approximately day 90 to 110 at 10 to 15 mg daily until progression. A minimum of 2 years of maintenance therapy is associated with improved survival, and efforts to maintain therapy for at least this duration are recommended (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.3. For patients intolerant of or unable to receive lenalidomide, bortezomib maintenance every 2 weeks may be considered (Type: informal consensus/evidence based; Evidence quality: low/intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

- Recommendation 3.4. For high-risk patients, maintenance therapy with a PI with or without lenalidomide may be considered (Type: informal consensus/evidence based; Evidence quality: low/intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 3.5. There is insufficient evidence to make modifications to maintenance therapy based on depth of response, including minimal residual disease (MRD) status (Type: informal consensus/evidence based; Evidence quality: low/intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.1. The quality and depth of response should be assessed by International Myeloma Working Group (IMWG) criteria (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.2. The goal of initial therapy for transplant-eligible patients should be achievement of the best depth of remission. MRD-negative status has been associated with improved outcomes, but it should not be used to guide treatment goals outside the context of a clinical trial (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.3. It is recommended that depth of response be assessed with each cycle. Frequency of assessment once best response is attained or on maintenance therapy may be assessed less frequently but at minimum every 3 months (Type: evidence based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 4.4. Whole-body low-dose computed tomography (CT) scan has been shown to be superior to skeletal survey done with plain x-rays and is the preferred method for baseline and routine bone surveillance. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT and/or magnetic resonance imaging may be used as alternatives at baseline. They may also be used in select situations (eg, risk-stratifying smoldering myeloma, for monitoring response of nonsecretory and oligosecretory myeloma, and if CT or skeletal survey is inconclusive) (Type: evidence based; Evidence quality: high, 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*[ti]</i>)
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. **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.
4. **Dhokal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, et al.** Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(3):343-350.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms sowie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms vom 18. Oktober 2018 [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 15.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3536/2018-10-18_AM-RL-VI_Auftrag-Expertengruppe-OLU-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason_Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason_multipl-Myelom.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom vom 19. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 15.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2840/2017-01-19_KHMe-RL_Stammzelltransplantation-Multiples-Myelom_BAnz.pdf.
7. **Jain T, Sonbol MB, Firwana B, Kolla KR, Almader-Douglas D, Palmer J, et al.** High-Dose Chemotherapy with Early Autologous Stem Cell Transplantation Compared to Standard Dose Chemotherapy or Delayed Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(2):239-247.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **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.

12. **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>.
13. **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>.
14. **Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, da Fonte Pithan C, Sosnoski M, Morais VD, et al.** Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis. Hematol Oncol 2019;37(1):62-74.
15. **Su B, Zhu X, Jiang Y, Wang L, Zhao N, Ran X, et al.** A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. Leuk Lymphoma 2019;60(6):1381-1388.
16. **Yin X, Tang L, Fan F, Jiang Q, Sun C, Hu Y.** Allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis from 2007 to 2017. Cancer Cell Int 2018;18:62.
17. **Zeng ZH, Chen JF, Li YX, Zhang R, Xiao LF, Meng XY.** Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer Manag Res 2017;9:287-298.