

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

6. Dezember 2017

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (neue Indikationen, Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze)

veröffentlicht am 15. November 2017

Vorgangsnummer 2017-08-15-D-310

IQWiG Bericht Nr. 562

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Daratumumab (Darzalex®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Daratumumab (Darzalex®) kombiniert die Neubewertung der Daratumumab-Monotherapie nach nach Überschreiten der im AMNOG festgelegten Umsatzgrenze von 50 Mio EUR für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status durchgeführt und die Nutzenbewertung der neuen Kombinationstherapien. Daratumumab ist als Monotherapie zugelassen für Patienten im Rezidiv

Geschäftsführender Vorsitzender **Vorsitzender** **Mitglied im Vorstand** **Mitglied im Vorstand**
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. med. Michael Hallek Prof. Dr. med. Diana Lüftner Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

oder bei Refraktarität gegenüber Proteasom-Inhibitoren und gegenüber immunmodulatorischen Substanzen. In Kombination mit Dexamethason und Bortezomib oder Lenalidomid ist Daratumumab zugelassen bei vorbehandelten Patienten. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin <u>oder</u> Bortezomib + Dexamethason <u>oder</u> Lenalidomid + Dexamethason <u>oder</u> Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	beträchtlich	Hinweis	-	nicht belegt	
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin <u>oder</u> Bortezomib + Dexamethason <u>oder</u> Lenalidomid + Dexamethason <u>oder</u> Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	beträchtlich	Hinweis	Männer	nicht belegt	
				Frauen	erheblich	Hinweis
Daratumumab Monotherapie	patientenindividuelle Therapie	n. q., mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt		nicht belegt	

Legende: n.q. – nicht quantifizierbar, pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Nutzenbewertung der Daratumumab-Kombinationstherapie liegen Daten von zwei multizentrischen, randomisierten Phase III-Studien zur Kombination von Daratumumab mit Bortezomib/Dexamethason (CASTOR-Studie) bzw. Lenalidomid/Dexamethason (POLLUX-Studie) vor. Beide Studien sind vollumfänglich als Basis der frühen Nutzenbewertung geeignet.
- In beiden Kombinationstherapien führt Daratumumab zu einer Steigerung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist bemerkenswert angesichts der Vielfalt von heute zugänglichen Postprogressionstherapien.

- Die Lebensqualität ist in den Daratumumab- und in den Kontrollarmen etwa gleich.
- Die Nutzenbewertung zur Daratumumab-Monotherapie basiert auf Phase I/II-Studien.
- Mangels direkt vergleichender Studiendaten ist der Zusatznutzen der Monotherapie nicht zuverlässig beurteilbar.
- Die Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 betreffen vor allem das Blutbild.

Die Anti-CD38-Therapie mit Daratumumab ist eine wirksame Erweiterung der Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom. Die Daten zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio zwischen 0,3 und 0,4 und der Gesamtüberlebenszeit in beiden randomisierten Studien sind beeindruckend. Sie sprechen auch dafür, Daratumumab frühzeitig und nicht als letzte Therapieoption einzusetzen.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen [1].

Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre und liegt damit 2 Jahre (Männer) bzw. 5 Jahre (Frauen) über dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt. Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre auf. Bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung liegen die höchsten Erkrankungsraten bei Männern in der Altersgruppe über 85 Jahre, bei Frauen in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre. In allen Altersgruppen liegt die Erkrankungsrate von Männern über der von Frauen.

3. Stand des Wissens

Obwohl formal eine einzige Erkrankung, ist das Multiple Myelom genetisch und klinisch sehr heterogen. Das pathogenetische Konzept basiert auf einem mehrstufigen und hierarchischen Prozess. Klinische Vorstufen des Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schwelende (smouldering) Myelom.

Eine Therapie ist bei Patienten mit Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.

Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich vor gut 10 Jahren durch die Einführung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid grundlegend gewandelt. Vor allem die zuletzt zugelassenen Arzneimittel wirken spezifischer, die beiden Antikörper sind zielgerichtet. Inzwischen hat die EMA 9 neue Arzneimittel zugelassen, siehe Tabelle 1. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG sind unterschiedlich.

Tabelle 1: Neue Arzneimittel beim Multiplen Myelom

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		Nutzenbewertung	
		EMA	FDA	Status	Festlegung
Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X	-	-
	Carfilzomib	X	X	Orphan	nicht quantifizierbar gering

	Ixazomib	X	X	Orphan	nicht quantifizierbar
Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X	-	-
	Pomalidomid	X	X	Orphan	nicht belegt beträchtlich
	Thalidomid	X	X	-	-
HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X	Orphan	nicht quantifizierbar
Monoklonale Antikörper	Daratumumab	X	X	Orphan	nicht quantifizierbar
	Elotuzumab	X	X		gering

n.q. – nicht quantifizierbar

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. CD38 ist auch ein diagnostischer Marker in der immunphänotypischen Differenzialdiagnostik hämatologischer Neoplasien. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine immunmodulatorische Funktion von CD38 durch Depletion CD38 exprimierender B- und T-Zellen. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien zu Carfilzomib bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Daratumumab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
Lokhorst, 2015 [3], Dossier	GEN501		Daratumumab	42	35,8	4,0	18,6
Lonial, 2016 [4], Dossier	SIRIUS		Daratumumab	106	29,2	2,8	18,6
Palumbo, 2016 [5]	CASTOR	Bortezomib, Dexamethason	Bortezomib, Dexamethason, Daratumumab	498	63 vs 83 p < 0,0001	7,1 vs n.e. 0,33 ⁶ p < 0,0001	n. e. vs n.e. 0,63 ⁶ p = 0,029
Dimopoulos, 2016 [6]	POLLUX	Lenalidomid, Dexamethason	Lenalidomid, Dexamethason, Daratumumab	569	75 vs 91 p < 0,0001	17,5 vs n. e. 0,37 p < 0,0001	n. e. vs n.e. 0,63 ⁶ p = 0,027

¹ N – Anzahl Patienten; ² PR – partielle 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. s. – nicht signifikant; ⁹ n. e. – nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Daratumumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kombinationstherapien

Für die Kombinationstherapien hat der G-BA aus der Vielfalt möglicher und zugelassener Kombinationen vier zweckmäßige Vergleichstherapien ausgewählt. Diese gehören zum Standardrepertoire beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom. Der pharmazeutische Unternehmer hat folgende Vergleichstherapien auf der Basis der Zulassungsstudien ausgewählt:

- Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason Bortezomib/Dexamethason (CASTOR-Studie)
- Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason Lenalidomid/Dexamethason (POLLUX-Studie)

Monotherapie

Für die Monotherapie nach multiplen Vortherapien hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßigen Vergleich festgelegt. Das ist angesichts der Vielfalt unterschiedlicher Verläufe und Therapieoption sinnvoll und entspricht dem klinischen Vorgehen. Bei therapiepflichtigen und therapiefähigen Patienten stehen Pomalidomid/Dexamethason und Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason zur Verfügung. Das sind konkrete, geeignete Vergleichstherapien.

4. 2. Studien

Kombinationstherapien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung für die Kombinationstherapie Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason ist CASTOR, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 498 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom.

Grundlage der frühen Nutzenbewertung für die Kombinationstherapie Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason ist POLLUX, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 569 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom.

Die Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

Monotherapie

Grundlage der frühen Nutzenbewertung für die Monotherapie ist SIRIUS, eine Phase I/II Studie. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

4. 3. Endpunkte

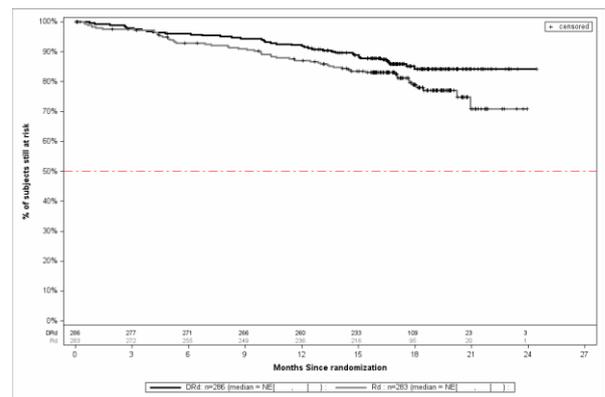
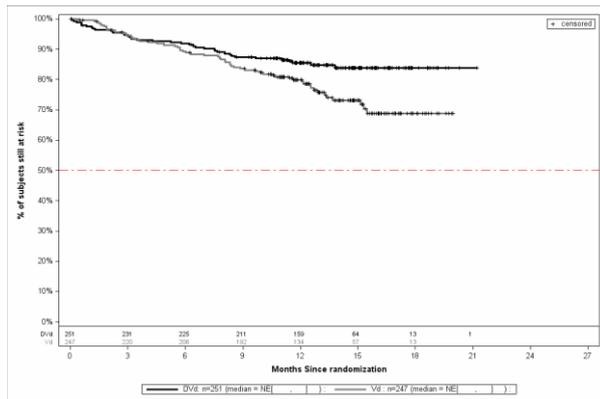
4. 3. 1. Mortalität

Kombinationstherapien

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien. Die zusammengefasste, mittlere Überlebenszeit der beiden Zulassungsstudien ist noch nicht erreicht. Die Darstellungen des jeweils letzten Datenschnitts im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zeigen eine Überlegenheit des Daratumumab-Arms in beiden Kombinationen, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Gesamtüberlebenszeit in Kombinationstherapien mit Daratumumab

A: Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason [5] B: Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason[6]



Der Unterschied in der Überlebenszeit ist bemerkenswert angesichts der Vielzahl neuer und alter, in dieser Indikation zugelassener bzw. zur Verfügung stehender Arzneimittel. Es ist eher zu erwarten, dass die Mehrzahl der Patienten bei Krankheitsprogress und/oder bei späteren Rezidiven mindestens eine weitere wirksame, medikamentöse Therapie erhält. Dies kann erheblichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben, siehe [Tabelle 1](#).

In der POLLUX-Studie zur Kombination Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Bei den Frauen gab es weniger Todesfälle als bei den Männern. In der CASTOR-Studie zeigt sich kein Anhalt für eine solche Effektmodifikation durch das Geschlecht.

Monotherapie

Die mittlere Überlebenszeit in SIRIUS lag bei 18,6 Monaten. Im indirekten Vergleich ist die mittlere Überlebenszeit länger als in der Zulassungsstudie zu Pomalidomid [7], kürzer als zu Panobinostat [8] und länger als in Registerdaten [9].

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Kombinationstherapien

Die progressionsfreie Überlebenszeit wird durch Daratumumab sowohl in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason als auch mit Lenalidomid / Dexamethason signifikant verlängert. Die Hazard Ratios von 0,33 bzw. 0,37 sind beeindruckend. Eine Effektmodifikation durch das Geschlecht findet sich nicht.

Monotherapie

Das mittlere, progressionsfreie Überleben (PFÜ) in SIRIUS lag bei 2,8 Monaten.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Kombinationstherapien

Die Rate mindestens partieller Remissionen lag bei 83 bzw. 91%. Vor allem wurde auch die Rate der Patienten ohne Nachweis von minimaler Resterkrankung um ein Mehrfaches gesteigert, bei CASTOR von 2,8 auf 13,5% und bei POLLUX von 7,8 auf 29%.

Monotherapie

Die objektive Ansprechrates lag bei 29%, vergleichbar mit den Ansprechrates von Pomalidomid/Dexamethason.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC-QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigten sich in den meisten Kategorien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ausnahme ist der Endpunkt Soziale Funktion. Hier ergibt sich in POLLUX ein Vorteil zugunsten von Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason gegenüber dem Kontrollarm.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Kombinationstherapien

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Daratumumab-Arm auftraten waren in

CASTOR Neutropenie (51,9%), febrile Neutropenie (5,7%), Fatigue (6,4%). Im Grad 1/2 traten auch Husten, Infekte der oberen Luftwege und Diarrhoe häufig unter Daratumumab auf.

POLLUX Thrombozytopenie (45,3%), Neutropenie (12,8%), Lymphozytopenie (9,5%), Diarrhoe (3,7%), Dyspnoe (3,7%). Im Grad 1/2 trat eine sensorische periphere Neuropathie häufiger auf. Die Rate von Zweitneoplasien lag bei 2,5%.

Monotherapie

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten unter Daratumumab auftraten, waren Neutropenie (17,6%), Thrombozytopenie (14,2%), Anämie (10,1%) und Infektionen (9,5%).

Eine unerwartete Nebenwirkung von Daratumumab trat bei transfusionsbedürftigen Patienten auf. Daratumumab interferiert mit CD38 auf der Oberfläche von Erythrozyten-Reagenzien, die in den Blutbanken zur Bestimmung der Blutgruppe benötigt werden. Das kann zu einer Verzögerung von Transfusion führen. Inzwischen wurden verschiedene Methoden zur Umgehung dieses Problems entwickelt [10].

4. 4. Bericht des IQWiG

Das IQWiG hat nur Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bearbeitet. Der Vergleich von Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason versus Bortezomib / Dexamethason aus der CASTOR-Studie wurde aus formalistischen Gründen nicht vorgenommen. Argument ist die fehlende Dokumentation dafür, dass 39% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren. Die autologe Stammzelltransplantation gilt seit etwa 20 Jahren weltweit als Standardtherapie bei den Patienten, die für diese Hochdosistherapie geeignet sind. Da Bortezomib in der Erstlinienbehandlung für Patienten mit und ohne Eignung für eine Stammzelltransplantation zugelassen ist, wird eine Prüfung dieser Einstufung in der Rezidivtherapie nicht durchgeführt und daher auch in Studien nicht abgefragt. Das gehört zu Good Clinical Practice, die nicht in jedem Einzelfall dokumentiert wird. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Zulassung für Bortezomib in der Rezidivtherapie aus dem Jahr 2004 stammt und sich die Therapiesituation seither vollkommen gewandelt hat. In aller Regel werden Details zur Zulassung im Rezidiv von pharmazeutischen Unternehmen nicht fortentwickelt, sobald eine Zulassung in der Erstlinie erfolgt ist. Es liegt hier also eine vergleichbare Situation wie bei der unterschiedlichen Dosierung von Dexamethason in Verbindung mit Lenalidomid zwischen dem Zulassungstext und den aktuellen Standardtherapien vor.

Der Vorschlag eines erheblichen Zusatznutzens für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason für Frauen und von „Zusatznutzen nicht belegt“ bei Männern basiert ausschließlich auf der eigenen Methodik. Klinisch und im Kontext aller Studien ist diese Subgruppendifferenz nicht nachvollziehbar.

Daratumumab zeigt in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason gegenüber Lenalidomid / Dexamethason keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, dem progressionsfreien Überleben, beim ersten Datenschnitt und auch nicht in der CASTOR-Studie. Der gesamte Unterschied zwischen „Zusatznutzen nicht belegt“ bei den Männern und „erheblicher Zusatznutzen“ bei den Frauen beruht nicht auf einer biologisch oder klinisch nachvollziehbarer Rationale sondern auf einem Unterschied von 22 Ereignissen im zweiten Datenschnitt (31 bei den Männern, 9 bei den Frauen) bei insgesamt 569 Studienteilnehmern. Das stellt die gesamte Methodik in Frage.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Daratumumab ist der erste Anti-CD38 Antikörper in der Onkologie. Das therapeutische Konzept ist schlüssig, da die hohe Expression von CD38 ein Charakteristikum von Plasmazellen und des Multiplen Myeloms ist.

Die erste frühe Nutzenbewertung einer Daratumumab-Monotherapie bei Patienten nach multiplen Vortherapien beruhte auf zwei Phase I/II-Studien. Der Vergleich mit anderen Therapien erfolgte indirekt. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Zusatznutzen mit „nicht quantifizierbar“ festgelegt.

Die jetzige Nutzenbewertung fasst die neuen Indikationen der Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid / Dexamethason oder mit Bortezomib / Dexamethason mit der Neubewertung der Monotherapie nach Überschreiten der Umsatzgrenze von €50 Mio. zusammen.

Dieses Verfahren basiert nicht mehr nur auf Daten von Phase I/II-Studien wie im ersten Verfahren, sondern auf zwei großen randomisierten Phase III-Studien. In beiden Studien zur Kombinationstherapie führte Daratumumab in beiden Studien zur Steigerung der Remissionsraten, der Rate tiefer Remissionen, der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Aus klinischer Sicht ist es erfreulich, dass Daratumumab sowohl in der Lenalidomid- als auch in der Bortezomib-Kombination getestet wurde. Lenalidomid wird aufgrund seiner guten Wirksamkeit in mehreren randomisierten Studien zunehmend bereits in der Erstlinientherapie eingesetzt. Entsprechend werden wirksame, Lenalidomid-freie Kombinationen für die Zweit- und Drittlinientherapie benötigt.

6. Literatur

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014.
3. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP et al.: Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 373:1207-1219, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1506348](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506348)
4. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al.: Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 387:1551-1560, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01120-4)
5. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375:754-766, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038)
6. Dimopoulos M, Oriol H, Nahi H et al.: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma *N Engl J Med* 375:1319-1331, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607751](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751) San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)

7. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)
8. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/relapsed and refractory myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* Dec 2 Epub ahead of print. DOI: [blood-2015-09-665018](https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-665018)
9. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E et al.: Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 31:2443-2448, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.138](https://doi.org/10.1038/leu.2017.138)
10. Murphy MF, Dumont LJ, Greinacher A et al.: Interference of New Drugs with Compatibility Testing for Blood Transfusion. *N Engl J Med* 375:295-296, 2016. DOI: [10.1056/NEJMc1515969](https://doi.org/10.1056/NEJMc1515969)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Klinik V, Heidelberg), Prof. Dr. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Priv.-Doz. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden) Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid und Frau Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand