

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

5. Juni 2020

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

**Daratumumab (neues Anwendungsgebiet,
Multiples Myelom, für Stammzelltransplantation geeignet, Erstlinie)**

veröffentlicht am 15. Mai 2020
Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522
IQWiG Bericht Nr. 914

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
 4. 4. Bericht des IQWiG
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none"> Dreifachkombination auf Basis von Bortezomib + Dexamethason Hochdosistherapie <ul style="list-style-type: none"> mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Erhaltung <ul style="list-style-type: none"> Lenalidomid 	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

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-assoziiertes 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, 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 *International Myeloma Working Group (IMWG)* 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 beeinträchtigt wird. Empfohlene Schemata sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst. In der Regel soll mit einer Triplet-Therapie behandelt werden.

Tabelle 2: Empfohlene Kombinationen zur Induktionstherapie bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind

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.
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

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	sCR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
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.

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.

4. 2. Studien

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 \pm 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].

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.

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 0,49, fast identisch zum Ergebnis beim ersten Datenschnitt. Der Median wurde in beiden Studien-Armen noch nicht erreicht.

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 ($p = 0,024$).

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.

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 $6,3 \times 10^6$ /kg Körpergewicht, im VTd-Arm dagegen bei $8,9 \times 10^6$ /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.

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.

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-assoziiertes Todesfälle. Die in der CASSIOPEIA Studie 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.

Was ist die beste Erstlinientherapie?

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.

Offen ist, ob eine Daratumumab-Erhaltungstherapie erforderlich ist.

6. Literatur

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, Llauwers-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)

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), Prof. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) und Frau Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen) erstellt.