

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie oder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 2 Fragestellungen unterschieden, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Daratumumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^b	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
2	Daratumumab als Monotherapie: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^d

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht.
 c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.
 d: Umfasst auch BSC, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
 PI: Proteasom-inhibitor; IMiD: Immunmodulator

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Bericht die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom (Fragestellung 2)

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung sind die beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) POLLUX und CASTOR grundsätzlich relevant. Bei beiden Studien handelt es sich um noch laufende, offene Studien, in die Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen, eingeschlossen wurden.

In die vorliegende Nutzenbewertung wird nur die Studie POLLUX eingeschlossen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie CASTOR werden nicht herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet.

Studie CASTOR

Die Studie CASTOR vergleicht die Kombination aus Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason. Insgesamt wurden 498 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 251 auf den Daratumumab-Arm und 247 auf den Vergleichsarm. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten innerhalb beider Studienarme erfolgte jeweils gemäß der Fachinformation von Daratumumab bzw. Bortezomib.

Gemäß Fachinformation ist Bortezomib bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom und mindestens 1 vorangegangenen Therapie zugelassen, wenn die Patientinnen und Patienten sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. In der Studie CASTOR hatten vor Studienbeginn ca. 61 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine autologe Stammzelltransplantation erhalten und kamen somit für eine Therapie mit Bortezomib infrage. Für die übrigen 39 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob und wie viele dieser Patientinnen und Patienten tatsächlich nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren.

Da nicht geklärt ist, ob und wie viele Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation tatsächlich nicht für eine solche Therapie geeignet waren, und zudem der pU diese Problematik im Dossier gar nicht adressiert, werden die vom pU vorgelegten Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie CASTOR für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Bewertung der Studie POLLUX

Die Studie POLLUX vergleicht die Kombination aus Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason. Insgesamt wurden 569 Patientinnen und Patienten auf die Studienarme randomisiert, 286 auf den Daratumumab-Arm und 283 auf den Vergleichsarm. Die Behandlung in beiden Studienarmen erfolgte in 28-Tage-Zyklen, wobei

Daratumumab und Lenalidomid gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen von Daratumumab und Lenalidomid verabreicht wurden. Dexamethason hingegen wurde in einer niedrigeren Dosierung eingesetzt als in den Fachinformationen von Lenalidomid für das vorliegende Anwendungsgebiet angegeben ist. Der spezifische Umgang mit diesem Sachverhalt wird nachfolgend beschrieben.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt.

Umgang mit dem nicht zulassungskonformen Einsatz von Dexamethason in der Studie POLLUX

In der Studie POLLUX wurde im Vergleichsarm eine von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosierung angewendet. Inwiefern dieses abweichende Dosierungsschema sachgerecht ist, ist zumindest fraglich. In der Nutzenbewertung von Elotuzumab im gleichen Anwendungsgebiet lag in einer Studie (ELOQUENT 2) derselbe Sachverhalt vor, da dort im Vergleichsarm ebenfalls dasselbe von der Zulassung abweichende Dexamethason-Dosierungsschema eingesetzt wurde. Der G-BA hat diese Studie herangezogen, da er „in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund“ sehe, „der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie ELOQUENT 2 zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen“. Mit Bezug auf den Beschluss und die Tragenden Gründe des G-BA zu Elotuzumab wird die Studie POLLUX im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz von der Zulassung abweichender Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie POLLUX als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität: Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Für Männer ergibt

sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie die Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Endpunkte Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Obstipation zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für die Symptomatik Endpunkte Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigen sich ebenfalls jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, jedoch liegt für beide Endpunkte jeweils eine Effektmodifikation vor. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I und III zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason. Für den Endpunkt Diarrhö liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vor. Für Patientinnen und Patienten asiatischer und anderer Herkunft zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Kaukasier hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason.

Für den Endpunkt körperliche Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es zeigt sich jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Erwachsene ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Erwachsene < 65 Jahre hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE (aller Wirkstoffkomponenten) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium II und III zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Für die spezifischen UE Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, sowie für febrile Neutropenien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Fragestellung 2: Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum Vergleich von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund führte der pU eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch. Auf Basis der Suchergebnisse identifizierte der pU für

Daratumumab die einarmige Studie SIRIUS und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive Beobachtungsstudie International Myeloma Foundation (IMF)-Kohorte.

In die Studie SIRIUS wurden Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom die bereits mindestens 3 Therapien, darunter einen Proteasominhibitor (PI) und einen Immunmodulator (IMiD) erhalten hatten, oder die doppelt refraktär auf einen PI und einen IMiD waren, eingeschlossen. Der pU legt Auswertungen derjenigen Patientinnen und Patienten (N = 106) vor, die über den gesamten Studienzeitraum zulassungsgemäß mit Daratumumab behandelt wurden.

In die IMF-Kohorte wurden Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem multiplem Myelom, die schon mindestens 3 Vortherapien erhalten hatten und refraktär sowohl auf einen PI als auch auf einen IMiD waren, eingeschlossen. In die IMF-Kohorte wurden insgesamt 543 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Ergebnisse des pU beruhen primär auf Analysen der Patientinnen und Patienten aus Deutschland (N = 28). Zusätzlich stellt der pU die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten (N = 234) aus Europa dar, die mit in Deutschland zugelassenen Substanzen behandelt wurden. Ergebnisse der gesamten IMF-Kohorte werden in der Publikation Kumar 2017 berichtet.

Die vom pU vorgelegten Daten sind insgesamt nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies hat folgende Gründe:

- Der maßgebliche Grund ist, dass der pU in seinen Analysen der IMF-Kohorte nicht einzelne Patientinnen und Patienten auswertet, sondern die Anzahl der Therapielinien. So gehen beispielsweise die 28 deutschen Patientinnen und Patienten als 54 Therapielinien in die Analysen ein. Aus den vom pU vorgelegten Analysen resultieren für 28 Patientinnen und Patienten der IMF-Kohorte aus Deutschland 40 Ereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Diese Analysen sind nicht sachgerecht und damit für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Erforderlich sind Analysen basierend auf tatsächlich beobachteten Patientinnen und Patienten. Diese liegen aber nicht vor.
- Der pU begründet nicht, warum er für seine Analysen primär die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten aus Deutschland und Europa und nicht die der gesamten IMF-Kohorte heranzieht.
- Die Ähnlichkeit der Studienpopulationen ist fraglich, da nicht für alle Charakteristika Angaben vorliegen.
- Bei der vergleichenden Betrachtung der Daten aus der Studie SIRIUS und der gesamten IMF-Kohorte, einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, zeigen sich insgesamt keine Effekte die so groß sind, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits eine Therapie erhalten haben

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte – teilweise auch in Subgruppen – mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis bzw. Anhaltspunkte) für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid + Dexamethason.

Die Ergebnisse zeigen für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Für Frauen ergibt sich daraus für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für Männer ist der Zusatznutzen für diesen Endpunkt nicht belegt. Unter Berücksichtigung der positiven und negativen Effekte wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen daher für Frauen und Männer getrennt abgeleitet. Dabei überwiegen in der Gesamtschau bei den Frauen die positiven Effekte, während bei Männern die positiven und negativen Effekte insgesamt ausgeglichen sind. Begründet ist dies darin, dass die Anhaltspunkte für einen höheren Schaden auf der Seite der negativen Effekte überwiegend das Ausmaß gering haben. Eine Ausnahme ist der Endpunkt schwere UE (CTCAE GRAD 3–4) bei Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I, hier ergibt sich ein höherer Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Da jedoch keine Informationen vorliegen, wie die Effekte zu diesem Endpunkt bei Männern bzw. Frauen in diesem ISS-Stadium I sind, kann dieser Effekt in der Abwägung nicht sinnvoll interpretiert werden.

Zusammenfassend ergibt sich daher für Frauen mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason. Für Männer mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ergibt sich zusammenfassend kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason, der Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Fragestellung 2: Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom

Die vom pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, vorgelegten Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Daratumumab ist für diese Patienten somit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab.

Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben ^b	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason: ■ Zusatznutzen nicht belegt für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: Männer Zusatznutzen nicht belegt Frauen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2	Daratumumab als Monotherapie: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten ^c	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Vortherapien, der Dauer und Ausprägung des Ansprechens und der Zulassung der Arzneimittel ^d	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht.
 c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.
 d: Umfasst auch BSC, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PI: Proteasominhibitor; IMiD: Immunmodulator

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2016 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Daratumumab in der Monotherapie festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.