

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2022 übermittelt.

Die Befristung erfolgte, da die Bewertung auf einer Zwischenauswertung der Studien CASTOR und POLLUX beruhte und die Daten zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 30.06.2016 eine geringe Anzahl an Ereignissen aufwiesen. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auftragsgemäß ausschließlich auf die Fragestellung A der Erstbewertung (erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben).

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab 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, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben ^{b, c}	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU nimmt für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe vor, sondern schließt alle vom G-BA genannten Wirkstoffe ein. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, benennt allerdings noch zusätzlich die Optionen Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Für die Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz, denn es liegen für die Nutzenbewertung nur Daten zu vom G-BA genannten Optionen (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason) vor.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU. Allerdings trifft der pU eine Einschränkung bezüglich des Anteils an erreichten Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben und schließt nur Studien ein, bei denen dieser Anteil höher ist als bei den Studien POLLUX und CASTOR zum Zeitpunkt der Erstbewertung. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Es sind Ergebnisse aller relevanten Studien im Anwendungsgebiet heranzuziehen.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung werden die Studien CASTOR und POLLUX eingeschlossen. Abweichend vom pU wird zusätzlich die Studie LEPUS als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen. Der vom pU für die Nutzenbewertung vorgelegte Studienpool ist somit unvollständig, es kann jedoch hinreichend sicher abgeschätzt werden, dass die Gesamtabwägung der vorliegenden Nutzenbewertung durch die Studie LEPUS nicht infrage gestellt wird (siehe unten).

CASTOR

Die Studie CASTOR ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS) von 0 bis 2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Bortezomib.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Stadium des Internationalen Staging Systems (ISS) bei Screening (I, II oder III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und einer vorangegangenen Bortezomib-Behandlung (nein vs. ja). 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 (SZT) unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. In der Studie hatten vor Studieneinschluss 61 % der Patientinnen und Patienten eine autologe SZT (ASZT) erhalten, für die übrigen 39 % war dies unklar. Die Einschlusskriterien der Studie CASTOR können jedoch als adäquat und dem deutschen Versorgungskontext entsprechend angesehen werden.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

POLLUX

Bei der Studie POLLUX handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Zulassungsstudie zum Vergleich von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason allein.

In die Studie wurden Erwachsene mit multiplem Myelom eingeschlossen, die mindestens 1 vorausgehende Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Allgemeinzustand entsprechend eines ECOG-PS von 0 bis 2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Unverträglichkeit gegenüber Lenalidomid.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Stadium des ISS bei Screening (I, II oder III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3

vs. > 3) und einer vorangegangenen Lenalidomid-Behandlung (nein vs. ja). 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. Die Studie POLLUX wird trotz der abweichenden Dosierung von Dexamethason für die Nutzenbewertung herangezogen.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

LEPUS

Bei der Studie LEPUS handelt es sich wie bei der Studie CASTOR um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die weiteren Studien- und Interventionscharakteristika entsprechen weitgehend denen der Studie CASTOR.

Die Studie LEPUS ist noch laufend und wird an Studienzentren in der Volksrepublik China und in Taiwan durchgeführt. Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach dem Stadium des ISS bei Screening (I, II oder III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) und einer vorangegangenen Behandlung mit Bortezomib (nein vs. ja) im Verhältnis 2:1 auf den Daratumumab- bzw. den Vergleichsarm (141 vs. 70 Patientinnen und Patienten).

Die untersuchten Endpunkte entsprechen denen in der Studie CASTOR.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien CASTOR, POLLUX und LEPUS als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien CASTOR und POLLUX als niedrig eingeschätzt. In allen weiteren Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für beide Studien jeweils als hoch bewertet. Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird trotz des wegen unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen, da der Effekt im Wesentlichen durch sehr früh im Studienverlauf aufgetretene Ereignisse bestimmt und durch die später auftretenden Zensierungen durch Progressionsereignisse nicht infrage gestellt wird. Aus der Studie LEPUS liegen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse

Verwertbarkeit der Ergebnisse und Analysen der Studie LEPUS

Für die Studie LEPUS hat der pU in Modul 4 A keine aufbereiteten Daten vorgelegt. Es liegen daher für die Nutzenbewertung in Modul 4 A keine verwertbaren Daten aus der Studie LEPUS vor. Im Studienbericht finden sich für den bewertungsrelevanten 2. Datenschnitt zudem lediglich Daten zum Gesamtüberleben, Daten zu Nebenwirkungen und Morbidität sowie zur Lebensqualität fehlen. Darüber hinaus fehlen auch für den 1. Datenschnitt verwertbare Daten zu Nebenwirkungen, da hier die notwendigen Ereigniszeitanalysen fehlen. Die Ergebnisse der Studie LEPUS werden aufgrund dieser Unvollständigkeit nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Auswirkung der fehlenden Daten auf die Aussagen zum Zusatznutzen auf Endpunktebene in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ist nicht abschließend einzuschätzen. Aufgrund der geringeren Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den Studien CASTOR und POLLUX und der ähnlichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie LEPUS die Gesamtabwägung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht infrage stellen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Daratumumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für beide Studien wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium. Bei Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I ergibt sich daraus ein Beleg für einen höheren Schaden von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten in den ISS-Stadien II und III ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Die vom pU für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Die den Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Periphere Neuropathie ANE (HLT, schwere UEs)

Der Endpunkt periphere Neuropathie ANE (HLT, schwere UEs) ist als spezifisches UE von Bortezomib nur für Patientinnen und Patienten, die mit Bortezomib behandelt werden, von besonderem Interesse. In der Studie CASTOR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

*Erbrechen (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs),
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs),
Diarrhö (PT, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs)*

Für die Endpunkte Erbrechen (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Hypertonie (PT, schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich für diese 5 spezifischen UEs jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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:

In der Gesamtschau zeigen sich für Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kommt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen im Endpunkt soziale Funktion hinzu.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: die Gesamtrate der schweren UEs mit erheblichem Ausmaß für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I sowie 5 spezifische UEs mit teils beträchtlichem, teils geringem Ausmaß für die Gesamtpopulation. Für schwere UEs ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden, für die spezifischen UEs werden jeweils Hinweise auf einen höheren Schaden abgeleitet. Die negativen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich maximal 30 Tagen).

Die beschriebenen Effekte beruhen nur auf Ergebnissen der Studien CASTOR und POLLUX, für die Studie LEPUS liegen keine verwertbaren Daten vor.

Somit steht ein positiver Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben mit Ausmaß beträchtlich negativen Effekten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber, von denen die Gesamtrate schwere UEs mit Ausmaß erheblich für die Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I durch die hohe Aussagesicherheit besonderes Gewicht hat. Der Vorteil im Endpunkt soziale Funktion für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ist in Ausmaß und Ergebnissicherheit dem Vorteil im Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation nachgeordnet und beeinflusst die Gesamtabwägung daher nicht. Die negativen Effekte stellen den positiven Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, beeinflussen aber in der Gesamtabwägung das Ausmaß des Zusatznutzen. Dieser wird für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium II und III als beträchtlich und für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I aufgrund des Nachteils im Endpunkt schwere UEs als gering angesehen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie LEPUS diese Gesamtabwägung nicht infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit multiplen Myelom im ISS-Stadium II oder III, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und für Erwachsene mit multiplen Myelom im ISS-Stadium I, die bereits mindestens 1 Therapie

erhalten haben, einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 3: Daratumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben ^{b, c}	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium II oder III: ▪ Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I: ▪ Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU nimmt für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe vor, sondern schließt alle vom G-BA genannten Wirkstoffe ein.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patienten berücksichtigt wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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