

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples
Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet,
Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)

Vom 16. Mai 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	16
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	17
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
2.4	Therapiekosten.....	17
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....	27
3.	Bürokratiekostenermittlung	30
4.	Verfahrensablauf	30

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Daratumumab (Darzalex) am 28. September 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 22. März 2019 wurde eine Befristung bis zum 1. März 2022 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 2. Dezember 2021 durch eine Befristung bis zum 15. Mai 2023 verlängert und mit Beschluss vom 19. Januar 2023 durch eine Befristung bis zum 1. Dezember 2023 erneut verlängert.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Darzalex am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 30. November 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung Erwachsener mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison:

– Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

– Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

– Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Daratumumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bendamustin, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan, Vincristin, Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid, Dexamethason, Prednisolon und Prednison.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden. Zudem ist die Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason im Off-Label-Use verordnungsfähig.

- zu 2. Gemäß Anwendungsgebiet sind die Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Daratumumab – Beschluss vom 18. März 2022 (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)

Im Anwendungsgebiet neu diagnostiziertes multiples Myelom bei Nicht-Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Daratumumab vom 22. März 2019 vor, der durch den vorliegenden Beschluss ersetzt wird.

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms (Beschluss vom 20. Mai 2021)

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegen schriftliche Äußerungen der AkdÄ sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Aus der vorliegenden Evidenz zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht eine Empfehlung für 3- oder 4-fach-Kombinationstherapien hervor, die auf einem Immunmodulator und / oder Proteasom-inhibitor basieren. Diesbezüglich kommen nach Zulassungsstatus die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Melphalan + Prednison sowie die Kombinationstherapie

Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason in Betracht. Die Zweifachkombination aus Lenalidomid + Dexamethason wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem sind zwei Kombinationstherapien basierend auf dem CD38-Antikörper Daratumumab für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zugelassen. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison stellte der G-BA mit Beschluss vom 22. März 2019 einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Kombinationstherapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2023 befristet. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason wurde vom G-BA mit Beschluss vom 18. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien haben Eingang in aktuelle Leitlinien gefunden.

Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist eine Neubewertung der Kombinationstherapie aus Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison aufgrund des Fristablaufs. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Vor diesem Hintergrund kommt diese Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Des Weiteren ist die Kombinationstherapie aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie im Anwendungsgebiet des neu diagnostizierten multiplen Myeloms unabhängig von der Eignung für eine Stammzelltransplantation im Off-Label-Use verordnungsfähig. Auch diese Kombination wird in der vorliegenden Evidenz empfohlen.

Insgesamt stellen die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Kombinationen gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien dar.

Die Evidenz für die Kombinationstherapie Lenalidomid + Melphalan + Prednison stellt sich im Vergleich zu den anderen Kombinationstherapien insgesamt schlechter dar. Im Gegensatz zu Bortezomib bzw. Thalidomid + Melphalan + Prednison konnte kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu Melphalan + Prednison gezeigt werden. Lenalidomid + Melphalan + Prednison wird somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien ALCYONE und OCTANS vorgelegt. Die Daten der Studie OCTANS wurden ergänzend dargestellt, da sie aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet seien für die Ableitung eines Zusatznutzens.

In den noch laufenden Studien ALCYONE und OCTANS wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP-Schema) gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP-Schema) verglichen.

Studie ALCYONE:

In die Studie ALCYONE wurden insgesamt 706 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 350 D-VMP; N = 356 VMP). Die Studie wird seit 2015 in 162 Studienzentren in Australien, Europa, Südamerika, USA und Asien durchgeführt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Internationalem-Staging-System (ISS-Stadium) (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 71 Jahre alt.

Es liegen insgesamt fünf Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der fünfte Datenschnitt vom 31. Mai 2023 zur finalen Analyse herangezogen. Hierbei handelt es sich um den Datenschnitt nach Erreichen von etwa 382 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben, wobei die Anzahl der Ereignisse durch das Protokollamendment 8 erhöht wurde. Ursprünglich sollte die Studie nach 330 Todesfällen oder 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten beendet werden. Zum finalen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Studie OCTANS:

In die Studie OCTANS wurden insgesamt 220 Patientinnen und Patienten in 39 Studienzentren im asiatisch-pazifischen Raum eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 146 D-VMP; N = 74 VMP). Die Stratifizierung erfolgte nach den gleichen Kriterien wie in der Studie ALCYONE. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 70 Jahre alt. Der Studienstart lag im Dezember 2017.

Es liegen insgesamt drei Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der dritte Datenschnitt vom 23.12.2022 zur präspezifizierten finalen Analyse herangezogen. Zu diesem Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Studie OCTANS nur ergänzend dar und begründet dies mit der fehlenden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass im asiatisch-pazifischen Raum und insbesondere in China zu einem relevanten Anteil Personen keine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) erhalten haben, obschon sie für eine solche geeignet wären.

Aus medizinischen Gesichtspunkten resultiert aus dem höheren Anteil potentiell ASZT-gereigneter Patientinnen und Patienten der Studie OCTANS eine Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Aus den mündlichen und schriftlichen Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften ist abzuleiten, dass insbesondere im Hinblick auf die Transplantation älterer Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom und der Verfügbarkeit spezifischer Folgetherapien zumindest eine gewisse Unklarheit bezüglich der Übertragbarkeit der Studie OCTANS auf den deutschen Versorgungskontext besteht. Allerdings weisen die medizinischen Fachgesellschaften auch darauf hin, dass trotz dieser möglichen Unterschiede die Studienergebnisse vergleichbar sind. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Subgruppenanalysen für das Merkmal ASZT-Nicht-Eignung weisen auf sehr ähnliche Effekte in entscheidungsrelevanten Endpunkten hin (siehe unten). Unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte werden die Ergebnisse der Studie OCTANS als hinreichend aussagekräftig bewertet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zu den Kriterien für die Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) in den Studien ALCYONE und OCTANS

Um als nicht geeignet für die ASZT eingeschätzt zu werden, mussten die Patientinnen und Patienten laut Einschlusskriterien der Studien ALCYONE und OCTANS mindestens 65 Jahre alt sein oder bedeutende Komorbiditäten aufweisen. Seit Beginn der Studien hat sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Beurteilung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Eignung für eine ASZT weiterentwickelt. Demgemäß hat das biologische Alter unter Berücksichtigung von relevanten Komorbiditäten gegenüber dem chronologischen Alter an Bedeutung gewonnen. Daraus resultierend sind möglicherweise Patientinnen und Patienten in die Studien eingeschlossen worden, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ASZT geeignet wären. Um diesem zu begegnen, wurden auf Forderung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten für eine Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung“ dargelegt, welche auf Basis der Kriterien Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder Alter 65 – 69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre operationalisiert war. Diese Kriterien erfüllen 77 % (ALCYONE) und 55 % (OCTANS)

der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Gesamtpopulationen (gemittelt über beide Studien: 72 %).

Für die Gesamtpopulationen als auch für die post hoc definierten Teilpopulationen ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht für eine ASZT infrage gekommen wären, unklar ist. Zwar ist das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen zur Operationalisierung der Teilpopulationen (ASZT-Nicht-Eignung) nachvollziehbar und wird als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation angesehen. Dennoch sind die resultierenden Teilpopulationen, wie die Gesamtpopulationen, mit der Unsicherheit behaftet, dass die Einschätzung der ASZT-Nichteignung patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen müsste. Die dafür notwendigen Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln. Ein Vergleich der Ergebnisse der Teilpopulationen mit denen der Gesamtpopulationen zeigt allerdings, dass die Größe des Effekts für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich ist. Daher werden für die Nutzenbewertung jeweils die Gesamtpopulationen herangezogen.

Zur metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS

Das Design und die Patientencharakteristika der Studien ALCYONE und OCTANS sind vergleichbar. Zudem zeigt sich keine Heterogenität in den Studien in den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten. Daher wurden die Studienergebnisse durch das IQWiG metaanalytisch zusammengefasst.

Der pharmazeutische Unternehmer führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass in die Studie OCTANS ein relevant größerer Anteil von Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden ist, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ASZT geeignet sein könnten.

Aufgrund dieser zusätzlichen Unsicherheit bezüglich der ASZT-Nicht-Eignung stellt der pharmazeutische Unternehmer die metaanalytische Zusammenfassung mit der Studie ALCYONE nur ergänzend dar.

Aus medizinischen Gesichtspunkten resultiert aus dem höheren Anteil potentiell ASZT-geeigneter Patientinnen und Patienten der Studie OCTANS eine zusätzliche Unsicherheit. Wie oben dargelegt, werden die Studienergebnisse der Studie OCTANS allerdings als hinreichend aussagekräftig bewertet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Entsprechend werden die beschriebenen Unsicherheiten nicht als derart gravierend eingeschätzt, dass sie unter Berücksichtigung der vergleichbaren Studiendesigns und Patientenpopulationen sowie der nicht festgestellten Heterogenität zwischen den Studien einer metaanalytischen Zusammenfassung entgegenstehen. Daher wird die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 22. März 2019 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie ALCYONE erwartet wurden, die für

die Nutzenbewertung relevant sein können. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollte der pharmazeutische Unternehmer die finalen Studienergebnisse aus der Studie ALCYONE zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorlegen.

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 über die Änderung der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses vom 22. März 2019 wurde als weitere Befristungsaufgabe die Darstellung und Diskussion einer Sensitivitätsanalyse mit Zensurierung aller Patientinnen und Patienten nach Eintreten von 330 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben beschlossen, um die Bewertung einer potentiellen Verzerrung durch die nachträgliche Erhöhung der notwendigen Ereigniszahl im Endpunkt Gesamtüberleben für die finale Studienanalyse zu ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die finalen Ergebnisse der Studie ALCYONE sowie Ergebnisse zur Studie OCTANS vor. Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer die beauftragte Sensitivitätsanalyse nach Erreichen von 330 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben zur Studie ALCYONE ein. Damit werden die Befristungsaufgaben als umgesetzt angesehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien ALCYONE und OCTANS operationalisiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Bei der Studie ALCYONE wurde mit einem Protokollamendment die erforderliche Anzahl an Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben für den Zeitpunkt der finalen Analyse von 330 Ereignissen auf 382 Ereignisse erhöht, um in beiden Studienarmen das mediane Gesamtüberleben zu erreichen. Für die Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach Erreichen der ursprünglich geplanten 330 Ereignisse herangezogen, da die Entscheidung zur Verschiebung der finalen Analyse in Kenntnis der Daten erfolgte und somit potenziell ergebnisgesteuert war.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison.

Aus den Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation der ALCYONE bzw. OCTANS-Studie geht hervor, dass verhältnismäßig wenig Daratumumab-basierte Kombinationstherapien im Vergleichsarm eingesetzt wurden.

In der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die Wahl der Folgetherapien zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung leitlinienkonform erfolgt ist.

Aus Sicht des G-BA ergeben sich vor dem Hintergrund eines in der Regel langen Krankheitsverlaufes mit mehreren aufeinanderfolgenden Therapielinien diesbezüglich zwar Unsicherheiten, jedoch stehen diese einer Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes im

Endpunkt Gesamtüberleben, auch unter Berücksichtigung der vorliegende Effektstärke, nicht entgegen. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen wird der statistisch signifikante Vorteil der Daratumumab-Kombination im Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt als eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE und einen sekundären Endpunkt der Studie OCTANS dar. Es ist jeweils operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes.

In den Studien ALCYONE und OCTANS liegt für das PFS jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor.

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

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie ALCYONE und OCTANS anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik vor. Aufgrund des beim multiplen Myelom zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung der Symptomatik relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS liegt im Detail für das Symptom Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor.

Für die übrigen Symptome liegen in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien ALCYONE und OCTANS keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Insgesamt liegt somit im Detail ein Vorteil der Daratumumab-Kombination für das Symptom Fatigue vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird in den vorliegenden Studien mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes um ≥ 15 Punkte herangezogen.

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS lässt sich für den Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in den Studien ALCYONE und OCTANS anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 abgebildet.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Aufgrund des beim multiplen Myelom zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung der Lebensqualität relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS liegt für den globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor.

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS lassen sich für die übrigen Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Insgesamt zeigt sich somit im Detail ein Vorteil der Daratumumab-Kombination für den globalen Gesundheitsstatus.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Es traten in der Studie ALCYONE bei nahezu allen und in der Studie OCTANS bei allen Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente)

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS lassen sich für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Spezifische UEs

Für den Endpunkt „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vor, da dieser Endpunkt in den Studien ALCYONE und OCTANS lediglich im Daratumumab-Arm erhoben wurde. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen ist anhand dieses Endpunktes nicht möglich.

In der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen im Endpunkt „periphere Neuropathie (schwere UEs)“.

Für die nachfolgend genannten spezifischen UEs ist eine metaanalytische Zusammenfassung nicht möglich, daher werden näherungsweise die Daten der Studie ALCYONE für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Endpunkte „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)“, „Gefäßerkrankungen (schwere UEs)“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)“ besteht in der Studie ALCYONE jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Daratumumab-Kombination.

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für SUE, schwere UE, und für die Abbrüche aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Für einzelne spezifische UEs zeigen sich in der Studie ALCYONE Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapie. Da sich diese Nachteile nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und schweren UE in der metaanalytischen Zusammenfassung von ALCYONE und OCTANS widerspiegeln, führen diese Unterschiede nicht zu einer Veränderung in der Bewertung des Zusatznutzens.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegen aus den Studien ALCYONE und OCTANS Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der Kombinationstherapie Bortezomib + Melphalan + Prednison vor. Beide Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Daratumumab-Kombination, dessen Ausmaß insgesamt als deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet wird.

Bezüglich der Morbidität liegt im Detail in der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 in der Metaanalyse ein Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie vor. In den anderen Symptomskalen sowie in der EQ-5D VAS lassen sich in der Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich in der Metaanalyse im Detail für die Funktionsskala globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie. Für die anderen Funktionsskalen lassen sich in der Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der schweren UE, SUE und bei den Abbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für einzelne spezifische UEs zeigen sich Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapie. Da sich diese Nachteile nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und schweren UE widerspiegeln, führen diese Unterschiede nicht zu einer Veränderung in der Bewertung des Zusatznutzens.

Zusammenfassend wird für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche für eine ASZT nicht geeignet sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Melphalan und Prednison festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der metaanalytischen Zusammenfassung der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studien ALCYONE und OCTANS.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Es ergeben sich allerdings wesentliche Unsicherheiten da von den Studien auch Patientinnen und Patienten, umfasst sind, welche gemäß aktueller Eignungskriterien für eine ASZT geeignet sein könnten. Die erforderlichen Informationen, um diese Unsicherheiten vollumfänglich auszuräumen, lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben als niedrig und für die anderen Endpunkte als hoch eingestuft.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität führt die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotential. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt ein hohes Verzerrungspotential in den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) vor, da vereinzelt Personen in die Analyse einfließen, die länger als die maximale Beobachtungsdauer nachbeobachtet wurden. Zudem

sind einige Endpunkte der Nebenwirkungen infolge der fehlenden Verblindung potentiell verzerrt.

Ausgehend von einer erhöhten Ergebnissicherheit der metaanalytischen Zusammenfassung lässt sich unter Berücksichtigung der voranstehend genannten, relevanten Unsicherheiten insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Daratumumab ableiten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Daratumumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 22. März 2019 über die Nutzenbewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung Erwachsener mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA u.a. Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für diese Nutzenbewertung die Ergebnisse aus den randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien ALCYONE und OCTANS vorgelegt. Beide Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Daratumumab-Kombination, dessen Ausmaß insgesamt als deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet wird.

Bezüglich der Morbidität liegt in der Metaanalyse im EORTC QLQ-C30 im Detail für Fatigue ein Vorteil der Daratumumab-Kombination vor. In den anderen Symptomskalen sowie in der EQ-5D VAS lassen sich in der Metaanalyse weder Vorteile noch Nachteile feststellen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich in der Metaanalyse im EORTC QLQ-C30 im Detail für den globalen Gesundheitsstatus ein Vorteil der Daratumumab-Kombination. Für die anderen Funktionsskalen lassen sich in der Metaanalyse weder Vorteile noch Nachteile feststellen.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der schweren UE, SUE und bei den Abbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für einzelne spezifische UEs zeigen sich Nachteile der Daratumumab-Kombination, die nicht zu einer Veränderung in der Bewertung des Zusatznutzens führen.

Zusammenfassend wird für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche für eine ASZT nicht geeignet sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Melphalan und Prednison festgestellt.

In der Aussagesicherheit ergeben sich relevante Unsicherheiten, da von den Studien auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, welche gemäß aktueller Eignungskriterien für eine ASZT geeignet sein könnten. Die Aussagesicherheit wird insgesamt als Hinweis eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten auf Grundlage der vorgelegten Daten plausibel.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung sind seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche

Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	42 – Tage – Zyklus: Woche 1 - 6: 1 x alle 7 Tage Woche 7 - 54: alle 21 Tage ab Woche 55 alle 28 Tage	8,7	2 - 6	21,4
Bortezomib	2 x innerhalb von 7 Tagen in den Wochen 1, 2, 4, 5 des ersten 42-Tage-Zyklus Anschließend (Zyklus 2 – 9) je Zyklus: 1x alle 7 Tage in den Wochen 1, 2, 4, 5	8,7	4 - 8	38,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Melphalan	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 2 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	3	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24: alle 14 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	23	1	23
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	29 ²
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	42-Tage-Zyklus: Zyklen 1 – 4 jeweils 8 Anwendungen; Zyklen 5 – 9 jeweils 4 Anwendungen	8,7	4 – 8	50,8
Melphalan	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Induktion				
Bortezomib	an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus	8	4	32

² An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Lenalidomid	Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	8	14	112
Dexamethason	An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	8	8	64
Folgebehandlung				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	7	21	147
Dexamethason	an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	7	4	28
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Tag 1 – 42 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	42	365
Melphalan	Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ³				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 eines 21 -Tage Zyklus	17,4	4	69,6
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 21 -Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9,11, 12 eines 21 -Tage Zyklus	17,4	8	139,2

³ vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) ⁴.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	21,4	21,4 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	38,8	38,8 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m ² = 17,2 mg	17,2 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 50 mg + 1 x 20 mg	26,1	52,2 x 50 mg + 26,1 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23	23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, 18 Jahre und älter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason	40 mg	40 mg	40 mg	29	29 x 40 mg
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m ² = 17,2 mg	17,2 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 50 mg + 1 x 20 mg	34,8	69,6 x 50 mg + 34,8 x 20 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Induktion					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	112	112 x 25 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64	64 x 20 mg
Folgebehandlung					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	147	147 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	28	28 x 40 mg
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	200 mg	200 mg	4 x 50 mg	365	1 460 x 50 mg
Melphalan	0,25 mg/kg = 19,4 mg	19,4 mg	10 x 2 mg	34,8	348 x 2 mg
Prednison	2 mg/kg = 155,4 mg	155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	34,8	104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	69,6	69,6 x 2,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cyclophosphamid	900 mg/m ² = 1 719 mg	1 719 mg	2 x 1 000 mg ⁵	17,4	34,8 x 1 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	139,2	139,2 x 40 mg ²

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 937,34 €	2,00 €	0,00 €	5 935,34 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	2,00 €	8,26 €	175,11 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	54,22 €	2,00 €	2,38 €	49,84 €
Prednison 20 mg ⁶	50 TAB	20,91 €	2,00 €	0,76 €	18,15 €
Prednison 50 mg ⁶	50 TAB	68,06 €	2,00 €	4,49 €	61,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	2,00 €	8,26 €	175,11 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	127,45 €	2,00 €	6,43 €	119,02 €
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 937,34 €	2,00 €	0,00 €	5 935,34 €

⁵ Die Applikation hat gemäß Anlage VI der Arzneimittel – Richtlinie intravenös zu erfolgen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason 40 mg ⁶	50 TAB	188,03 €	2,00 €	0,00 €	186,03 €
Dexamethason 20 mg ⁶	50 TAB	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €
Dexamethason 20 mg ⁶	20 TAB	54,09 €	2,00 €	0,00 €	52,09 €
Lenalidomid 25 mg ⁶	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	54,22 €	2,00 €	2,38 €	49,84 €
Prednison 5 mg ⁶	50 TAB	14,18 €	2,00 €	0,23 €	11,95 €
Prednison 20 mg ⁶	50 TAB	20,91 €	2,00 €	0,76 €	18,15 €
Prednison 50 mg ⁶	50 TAB	68,06 €	2,00 €	4,49 €	61,57 €
Thalidomid 50 mg	28 HKP	568,02 €	2,00 €	31,84 €	534,18 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)							
Dexamethason 20 mg ⁶	50 TAB	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €	21,4	50,02 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg ⁶	20 TAB (500 mg)	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	21,4	3,37 €
	10 TAB (1 000 mg)	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,44 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO (4 mg)	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	21,4	140,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)							
Dexamethason 40 mg ⁶	50 TAB	188,03 €	2,00 €	0,00 €	186,03 €	23	85,57 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg ⁶	20 TAB (500 mg)	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23	3,62 €
	10 TAB (1 000 mg)	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,92 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO (4 mg)	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	23	151,16 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Bei einer Therapie mit Daratumumab und Lenalidomid sind die Patientinnen und Patienten auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus (HBV-) Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁷. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich

7 Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf
S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32817)	1	89,50 €	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab Lenalidomid Thalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32817)	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Daratumumab (Darzalex); Darzalex 1 800 mg Injektionslösung; Stand: Februar 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fanden mehrere Überprüfungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie zuletzt neu bestimmt.

Am 30. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Daratumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Letzte Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	17. April 2024 30. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken