

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab

Vom 1. Dezember 2016

#### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses .....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten .....	9
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>11</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) spätestens zum erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels mit neuem Wirkstoff beim G-BA vorzulegen. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Daratumumab ist der 1. Juni 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 25. Mai 2016 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-02) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex®) gemäß Fachinformation

Darzalex ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie SIRIUS (MMY2002) und der supportiven Studie GEN501 vor.

Die Studie SIRIUS ist eine multizentrische, multinationale, offene, einarmige Phase-II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom. Insgesamt wurden im ersten Studienabschnitt (Auswahl des Dosierungsschemas) 59 Patienten und im zweiten Abschnitt (Evaluierung des gewählten Schemas) 65 Patienten eingeschlossen, die mindestens drei Vortherapien einschließlich eines Proteasom-Inhibitors (PI) und eines Immunmodulators (IMiD) erhalten hatten und deren Erkrankung doppelt refraktär auf einen PI und einen IMiD war. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR), die auf Grundlage der IMWG (International Myeloma Working Group)-Kriterien erhoben wurde. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS) wurden als sekundäre Endpunkte erfasst.

Die supportive Studie GEN501 ist eine multizentrische, multinationale, offene Phase-I/II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom zur Untersuchung der Verträglichkeit von Daratumumab. Der erste Studienabschnitt, in den 32 Patienten eingeschlossen wurden, diente der Dosisfindung. Nachfolgend wurden 72 Patienten im einarmigen zweiten Studienabschnitt untersucht. Es wurden Patienten eingeschlossen, die rezidiviert oder refraktär auf mindestens zwei der Vortherapien IMiD, PI, Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation waren. Als primärer Endpunkt wurden unerwünschte Ereignisse erfasst. Die Ansprechrates, das PFS und das Gesamtüberleben wurden als sekundäre Endpunkte erhoben. Die Studienpopulation stimmte hinsichtlich der Vortherapien nur teilweise mit der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung überein, da nicht alle Patienten mit einem IMiD und einem PI vorbehandelt worden waren. Weiterhin bestand eine Diskrepanz zwischen dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema und der Dosierung gemäß Zulassung. In der Studie erfolgte nach der ersten Infusion eine dreiwöchige Auswaschphase. Im Gegensatz hierzu beschreibt die Fachinformation für die 1. bis 8. Therapiewoche wöchentliche Infusionen.

Aufgrund der beschriebenen Diskrepanz zwischen der Studienpopulation von GEN501 und der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung sowie unterschiedlicher Eigenschaften der Studienpopulationen von GEN501 und SIRIUS (Bewertung nach PICOS-Schema) kann die Studie GEN501 für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Da es sich bei den Interventionsstudien zu Daratumumab um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-I/II-Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Studienbeginn für SIRIUS war im September 2013, vollständige Ergebnisse der Studie SIRIUS liegen im Studienbericht für den 1. Datenschnitt vom 9. Januar 2015 und Teilergebnisse zum Gesamtüberleben in einer finalen Auswertung für den 2. Datenschnitt vom 30. Juni 2015 vor. Für den 3. Datenschnitt (Dezember 2015) liegen zusätzliche Daten zum Gesamtüberleben vor, dieser Datenschnitt wird jedoch bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da keine finale Auswertung vorliegt.

Für die Nutzenbewertung wurden nur die Ergebnisse von den Patienten, die mit der zulassungskonformen Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht (KG) behandelt wurden, berücksichtigt (SIRIUS: n=106).

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab wie folgt bewertet:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Daratumumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Begründung:

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, so dass eine valide Bewertung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Aufgrund des einarmigen Designs der zulassungsbegründenden Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und unerwünschte Ereignisse vorgelegt. Zusätzlich erfolgte ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) der Therapie mit Daratumumab und der Kombinationstherapie mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason in der Endpunktkategorie Mortalität. Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche besitzen grundsätzlich eine erhöhte Ergebnisunsicherheit und stellen in der Regel keine hinreichend aussagekräftige Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar. Die vorliegenden indirekten Vergleiche konnten aufgrund von Limitationen in der zugrundeliegenden Methodik nicht herangezogen werden. So stellte die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Recherche nicht hinreichend sicher, dass alle relevanten Studien identifiziert wurden, da eine bezüglich der möglichen Wirkstoffe eingeschränkte Recherchestrategie angewendet wurde. Weiterhin bestanden relevante Unterschiede der Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulationen insbesondere bezüglich ECOG-Status, Myelomtyp, Anzahl der Knochenläsionen, Art und Anzahl bisheriger Therapielinien und Refraktäritätsstatus gegenüber vorangegangenen Therapielinien. Für den MAIC fiel insbesondere der Unterschied bezüglich der Art der Vortherapien ins Gewicht, da für die beim indirekten Vergleich herangezogene Studie NIMBUS abweichend von der Studie SIRIUS, in der 63 % der Patienten auf Pomalidomid refraktär waren, eine Vortherapie mit Pomalidomid ausgeschlossen war. Dadurch entfielen bei der Studie SIRIUS die Daten von 67 Patienten. Zu den Eigenschaften dieser Teilpopulation lagen keine ausreichenden Informationen vor. Darüber hinaus lagen keine detaillierten Informationen darüber vor, ob die Vergleichbarkeit des Endpunktes „Gesamtüberleben“ untersucht wurde. Für einen geeigneten indirekten Vergleich sind dabei neben der Vergleichbarkeit der Definition des untersuchten Endpunktes sowohl die Erhebungszeitpunkte und die Behandlung (mit Ausnahme der zu untersuchenden Intervention) als auch die statistischen Methoden zur Analyse des Endpunktes zu prüfen. Somit war eine abschließende Überprüfung des MAIC nicht möglich.

Hinsichtlich der vorgelegten indirekten Vergleiche ist weiterhin kritisch anzumerken, dass zur Studie NIMBUS in der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse nur aggregierte Daten und in der Endpunktkategorie Mortalität aus Publikationen rekonstruierte patientenindividuelle Daten für die Vergleiche zur Verfügung standen.

Aufgrund der genannten methodischen Limitationen sowie der Tatsache, dass das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht in einer Größenordnung lag, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen, erachtet der G-BA die vorgelegten indirekten Vergleiche als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Daratumumab.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden nur Ergebnisse zu Endpunkten vorgelegt, deren Patientenrelevanz unklar ist; in der Endpunktkategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Mangels direkt vergleichender Studiendaten oder valider indirekter Vergleiche ist der Zusatznutzen von Daratumumab als Monotherapie anhand der vorliegenden, nicht kontrollierten Daten derzeit nicht abschließend beurteilbar. Dies deckt sich mit den Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften.

### Mortalität

In der Studie SIRIUS wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit vom Tag der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden die Ergebnisse zum ersten Datenschnitt (Januar 2015), zum zweiten Datenschnitt (Juni 2015) und zum dritten Datenschnitt (Dezember 2015) vorgelegt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit (2. Datenschnitt) lag bei 17,5 Monaten [95% KI: 13,7 – n.e.<sup>2</sup>].

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter sowie ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich vorgelegt, welche als nicht geeignet zum Nachweis eines Zusatznutzens anzusehen waren.

Daher lassen die Ergebnisse keine quantitative Beurteilung der Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.

### Morbidität

#### *Ansprechen*

Als „Gesamtansprechrates“ (ORR) war der Anteil der Patienten definiert, bei denen eine vollständige Remission (CR) oder eine partielle Remission (PR) nach IMWG-Kriterien erreicht werden konnte. Beim ORR handelt sich um einen kombinierten Endpunkt. Die einzelnen Komponenten wurden bis auf die Weichteilmanifestationen mittels bildgebender Verfahren beziehungsweise aus Laboruntersuchungen generiert. Anhand der Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers blieb unklar, ob die Erhebung der Weichteilmanifestationen im Zusammenhang mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen geschah. Die Erfassung der ORR erfolgte folglich nicht symptombezogen. Daher wird dieser Endpunkt allein als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

#### *PFS*

Der sekundäre Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Krankheitsprogression wurde über die Kriterien der IMWG operationalisiert.

Beim PFS handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Die

---

<sup>2</sup> nicht erreicht

Komponente „Tod“ des zusammengesetzten Endpunktes PFS gilt als patientenrelevant und wird über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren, da wie bei der ORR auch bei der Progression für die Erfassung der Weichteilmanifestationen unklar blieb, ob diese in Verbindung mit der Angabe von Schmerzen oder anderen patientenrelevanten Symptomen erfolgte.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### Lebensqualität

Daten zu Endpunkten der Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie SIRIUS nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

Bei fast allen Patienten traten mindestens einmal unerwünschte Ereignisse auf. Es wurden weiterhin unerwünschte Ereignisse des Schweregrades nach CTCAE von  $\geq 3$  beobachtet sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation oder zum Tod führten.

Zum Endpunkt Nebenwirkungen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich vorgelegt, der wie unter dem Endpunkt Gesamtüberleben beschrieben als nicht valide anzusehen ist. Daher lassen die vorgelegten Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine quantitative Beurteilung der Effekte zu.

### Fazit

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

#### 2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Daratumumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegende Bewertung beruht auf einer Auswertung der zulassungsbegründenden Studie SIRIUS. Dabei handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie, in welcher Daratumumab als Monotherapie untersucht wurde. Für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Daratumumab in der Monotherapie sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht geeignet.

Im Rahmen der erteilten ‚Bedingten Zulassung‘ (Conditional Marketing Authorization) für Daratumumab wurde von der zuständigen European Medicines Agency die Auflage zur Vorlage von Ergebnissen aus zwei laufenden Phase-III-Studien (Ergebnisse der Studie

CASTOR/MMY3004 zum 31.12.2016 und Ergebnisse der Studie POLLUX/MMY3003 zum 30.09.2017) zu Daratumumab in Kombinationstherapie erteilt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation von Daratumumab als Monotherapie erscheinen diese Daten als nicht geeignet. Der G-BA hält es zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens und zur abschließenden Bewertung für erforderlich, weitergehende, kontrollierte Studienergebnisse zu Daratumumab in der Monotherapie vorgelegt zu bekommen.

Daher ist die Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten gerechtfertigt.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 30.11.2019 wird als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Daratumumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Daratumumab einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Daratumumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

## 2.2 Anzahl der 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).

Bei den Bewertungen von Panobinostat und Pomalidomid in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet wird die Größe der Zielpopulation als plausibel angesehen. Im Sinne eines konsistenten Vorgehens wird die dort angegebene Zahl auch in diesem Verfahren zugrunde gelegt.

Der G-BA folgt im Beschluss der Einschätzung des IQWiG, dass es sich bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen auch aufgrund der größeren Anzahl der für die Behandlung mit Daratumumab in Frage kommenden Patienten um eine Unterschätzung handelt, da neben Bortezomib und Lenalidomid auch die Vorbehandlung mit weiteren Proteasom-Inhibitoren und Immunmodulatoren zu berücksichtigen ist.

## 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: 9. August 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004077/WC500207296.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf)



Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab muss durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial 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) und einen Patientenausweis.

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

##### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Die empfohlene Dosis für Daratumumab beträgt 16 mg/kg KG, anzuwenden als intravenöse Infusion nach folgendem Dosierungsschema: Wöchentlich in Wochen 1 bis 8, alle zwei Wochen in Wochen 9 bis 24, alle vier Wochen ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression.

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. Die Therapiekosten für die Folgejahre weichen von den dargestellten Therapiekosten für das erste Behandlungsjahr ab und sind in der folgenden Herleitung aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Daratumumab	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 8: 1x wöchentlich Woche 9 - 24: 1x alle 2 Wochen ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen	23 <sup>3</sup>	1	23
	<u>Folgejahr:</u> 1x alle 4 Wochen	13	1	13

<sup>3</sup> Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen.

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Daratumumab	16 mg/kg KG	1220,8 <sup>4</sup>	1 x 100 mg 3 x 400 mg	<u>Erstes</u> <u>Behand-</u> <u>lungsjahr:</u> 23	23 Durchstechflaschen mit 100 mg 69 Durchstechflaschen mit 400 mg
				<u>Folgejahr:</u> 13	13 Durchstechflaschen mit 100 mg 39 Durchstechflaschen mit 400 mg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Daratumumab	722,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	681,11 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 39,38 € <sup>6</sup> ]
	2858,65 € 400 mg, 1 Durchstechflasche	2696,89 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 159,99 € <sup>6</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

<sup>4</sup> Dosis-Berechnung mit einem Körpergewicht von 76,3 kg.

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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 sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“

### **3. Bürokratiekosten**

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**

Am 25. Mai 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2016 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 22. November 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Oktober 2016 1. November 2016 15. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken