

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)**

Vom 15. Februar 2018

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	4
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex®) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses .....	15
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	16
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4 Therapiekosten .....	17
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>33</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>33</b>

## **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 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 Wirkstoff Daratumumab wurde am 1. Juni 2016 erstmals in Deutschland in den Verkehr gebracht.

In seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Daratumumab im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

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.

Am 28. April 2017 hat Daratumumab die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. April 2017, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder

Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.“ eingereicht.

Mit Beschluss vom 15. Juni 2017 wurde das Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V des Wirkstoffs Daratumumab in der Indikation „Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.“ aufgrund der Überschreitung des Umsatzes von Daratumumab mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten von 50 Millionen Euro vorläufig eingestellt.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde über die Überschreitung der 50 Millionen € Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für beide zugelassenen Anwendungsgebiete aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO am 15. August 2017 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2017 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 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 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:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **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.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin  
*oder*
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

b) Daratumumab 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.

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. In den vorliegenden Anwendungsgebieten sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Interferon alfa-2b (als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten), Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Vincristin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt für die vorliegenden Anwendungsgebiete als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Bei bereits vorbehandelten Patienten kann eine erstmalige oder erneute autologe Stammzelltransplantation oder auch eine allogene Stammzelltransplantation zwar im individuellen Einzelfall eine Behandlungsoption darstellen, kommt jedoch nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Carfilzomib: Beschlüsse vom 2. Juni 2016 und 19. Januar 2017

Ixazomib: Beschluss vom 6. Juli 2017

Daratumumab: Beschluss vom 1. Dezember 2016

Elotuzumab: Beschluss vom 1. Dezember 2016

Panobinostat: Beschluss vom 17. März 2016

Pomalidomid: Beschluss vom 17. März 2016

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach wird in der Behandlung des rezidivierten/refraktären multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie ganz überwiegend auf die neueren Substanzen – u.a. Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid, Elotuzumab und auch Carfilzomib – abgestellt. Diese werden in Kombination mit Dexamethason, oder, im Fall von Bortezomib, auch in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin angewendet. Zudem steht Bortezomib als Monotherapie zur Verfügung. Elotuzumab ist ausschließlich, Carfilzomib daneben auch in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid zugelassen. Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Die Evidenz für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason weist dabei eine im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen schlechtere Datenlage auf, diese Option wird aber dennoch, insbesondere aufgrund von potentiellen therapielevanten, unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, ein entsprechender Stellenwert im Anwendungsgebiet beigemessen. Aufgrund der in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesenen Unterlegenheit der Bortezomib-Monotherapie wird diese Therapieoption in den relevanten Leitlinien nicht mehr empfohlen und kommt auch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist die Evidenz im Vergleich zu den weiteren Therapieoptionen insgesamt weitaus limitierter. Zudem sind diese Therapien nach Zulassungsstatus und Evidenz erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation von Patientenpopulation a) (Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben) besteht.

Mit Ixazomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) sowie mit Carfilzomib (in Kombination mit Dexamethason oder mit Lenalidomid und Dexamethason) stehen weitere für die Patientenpopulationen a) zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die jedoch recht neu sind und deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Demzufolge stellen Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine Therapie erhalten haben (Patientenpopulation a), dar.

Für Patienten, die bereits einen Proteasom-Inhibitor und einen Immunmodulator erhalten haben, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Patientenpopulation b), ist die Evidenz limitiert. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sind konkret für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Vortherapien zugelassen. Darüber hinaus kommen für Patientenpopulation b) auch die anderen genannten Therapien – u.a. Bortezomib, Lenalidomid, Elotuzumab und auch Carfilzomib – in Betracht, die für die Behandlungssituation nach mindestens einer Vortherapie zugelassen sind.

Auf Grundlage der vorliegenden aggregierten Evidenz kann zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Behandlungsstandard benannt werden. Die Therapieauswahl erfolgt insbesondere in Abhängigkeit von den individuellen Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens des Patienten auf die Vortherapie(n). Bei adäquat langem Ansprechen ist grundsätzlich auch eine Re-Therapie mit einer vorangegangenen Kombinationstherapie unter Berücksichtigung der vorhandenen Refraktärität gegenüber einem Proteasom-Inhibitor oder einem Immunmodulator möglich. Auch können nach Maßgabe des behandelnden Arztes Chemotherapeutika wie beispielsweise Melphalan, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Carmustin oder Vincristin gegebenenfalls in Kombination mit einem Nebennierenrindenhormon (z.B. Prednison) patientenindividuell eine Therapieoption darstellen. Bei einigen Patienten sind alle antineoplastischen Ansätze ausgeschöpft, weshalb im vorliegenden Anwendungsgebiet für einen relevanten Anteil der Patienten auch eine Behandlung mit dem primären Ziel der Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care) im Rahmen der patientenindividuellen Therapie angebracht sein kann.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

- a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der beiden randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studien POLLUX und CASTOR heran. Die Studien wurden mit Patienten durchgeführt, welche zuvor mindestens eine Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen. Die POLLUX- und die CASTOR-Studie sind die pivotalen Zulassungsstudien für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Daratumumab.

#### Studie POLLUX

In der Studie POLLUX wurde Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) verglichen.

Die Patienten in der Studie waren im Mittel 64 Jahre alt. Etwa 60 % der Patienten waren männlich und 62,9 % bzw. 63,6 % hatten eine autologe Stammzelltransplantation als Vortherapie erhalten. Der größte Teil der eingeschlossenen Patienten (ca. 80 %) wies ein multiples Myelom mit International Staging System (ISS)-Stadium I oder II auf. Ungefähr die Hälfte der Patienten war mit zwei oder mehr Therapien vorbehandelt.

Es wurden insgesamt 569 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 286 DRd; N = 283 Rd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ISS-Stadium, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sowie einer vorangegangenen

Lenalidomid-Behandlung. Hiervon erhielten 564 Patienten die Studienmedikation (N = 283 DRd; N = 281 Rd). Die Behandlung erfolgte in 28-Tage-Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten von inakzeptabler Toxizität.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 136 Zentren in 18 Ländern in Europa, Amerika und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen Juni 2014 und Juli 2015.

Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zum Auftreten von 330 Todesfällen. Der erste Datenschnitt bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse bei Erreichen von 177 Ereignissen im primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS; 1. Datenschnitt vom 7. März 2016). Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte vor. Eine weitere nicht-präspezifizierte Interimsanalyse erfolgte für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und unerwünschte Ereignisse aufgrund des von der US Food and Drug Administration (FDA) geforderten 120-Tage Sicherheitsupdates zu Daratumumab (2. Datenschnitt vom 30. Juni 2016). Ein weiterer Datenschnitt ist laut Studienprotokoll nach Erreichen von 165 Ereignissen des Endpunktes Gesamtüberleben geplant.

### Studie CASTOR

In der Studie CASTOR wurde die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) gegenüber der Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason (Vd) verglichen.

Die Patienten in der Studie waren im Mittel 64 Jahre alt. Von den eingeschlossenen Patienten waren 55 % bzw. 59 % männlich und 62,2 % bzw. 60,3 % hatten als Vortherapie eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Der größte Teil der Patienten (76,5 % bzw. 79,4 %) wies ein multiples Myelom mit ISS-Stadium I oder II auf. Ungefähr die Hälfte der Patienten war mit zwei oder mehr Therapien vorbehandelt.

Es wurden insgesamt 498 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme der Studie randomisiert (N = 251 DVd; N = 247 Vd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ISS-Stadium, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sowie einer vorangegangenen Bortezomib-Behandlung. Hiervon erhielten 480 Patienten die Studienmedikation (N = 243 DVd, N= 237 Vd). Die Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason wurde in beiden Studienarmen von Zyklus 1 - 8 in 21-Tage Zyklen durchgeführt. Ab Zyklus 9 wurde Daratumumab im Interventionsarm weiter als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität in 28-Tage Zyklen verabreicht. Die Patienten im Vergleichsarm erhielten keine weitere Studienmedikation.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 115 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Amerika und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen September 2014 und September 2015.

Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zum Auftreten von 320 Todesfällen. Der erste Datenschnitt bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse bei Erreichen von 177 Ereignissen im primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS; 1. Datenschnitt vom 11. Januar 2016). Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte vor. Eine weitere nicht-präspezifizierte Interimsanalyse erfolgte für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und unerwünschte Ereignisse aufgrund des von der FDA geforderten 120-Tage Sicherheitsupdates zu Daratumumab (2. Datenschnitt vom 30. Juni 2016). Ein weiterer Datenschnitt ist laut Studienprotokoll nach Erreichen von 165 Ereignissen des Endpunktes Gesamtüberleben geplant.

Das Design der Studien war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich

homogen. Demnach waren keine Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Für die vorliegende Bewertung wird diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.

Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und unerwünschte Ereignisse werden die Daten des 2. Datenschnittes (vom 30. Juni 2016) herangezogen. Die Bewertung der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf den Daten des 1. Datenschnittes (vom 7. März 2016 bzw. 11. Januar 2016).

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie gegenüber Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason vor (Hazard Ratio (Metaanalyse) = 0,63 [0,47; 0,84], p-Wert = 0,002). Der Median der Überlebenszeit war sowohl in der POLLUX- als auch in der CASTOR-Studie in beiden Studienarmen zum 2. Datenschnitt am 30. Juni 2016 nicht erreicht.

In den Subgruppenanalysen der POLLUX-Studie konnte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht festgestellt werden (Interaktion: p-Wert = 0,0440). Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen (Hazard Ratio = 0,30 [0,14; 0,69], p-Wert = 0,003), wohingegen die Subgruppenanalyse der Männer keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt (Hazard Ratio = 0,82 [0,50; 1,36], p-Wert = 0,449).

Eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht zeigt sich für keinen anderen Endpunkt in der POLLUX-Studie und ist aus keiner anderen Studie mit Daratumumab bekannt. Daher wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Für die vorliegende Bewertung wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation beider Studien herangezogen.

Daraus folgend wird der für die Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason gezeigte Vorteil im Gesamtüberleben als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet.

#### Morbidität

##### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS war der primäre Endpunkt der CASTOR- und POLLUX-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Progression oder dem Tod jeglicher Ursache des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.

In der POLLUX-Studie war das mediane PFS zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes im Daratumumab-Arm nicht erreicht. Für den Kontrollarm betrug das mediane PFS 17,51 Monate. Die Überlebenszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Hazard Ratio = 0,37 [0,28; 0,50], p-Wert < 0,0001).

In der CASTOR-Studie lag das mediane PFS zum 2. Datenschnitt im Kontrollarm bei 7,06 Monaten. Im Interventionsarm (DVd) war das mediane PFS nicht erreicht. In der Überlebenszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason (Hazard Ratio = 0,33 [0,26; 0,43], p-Wert < 0,0001).

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 sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte 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.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde in der POLLUX- und CASTOR-Studie anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Es zeigt sich bei der Auswertung der Zeit bis zu Verschlechterung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte kein statistisch signifikanter Effekt. Ein Zusatznutzen der Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Symptomatik*

Für die Erfassung der Symptomatik wurden in der POLLUX- und CASTOR-Studie die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens eingesetzt.

Es zeigt sich bei der Auswertung der Zeit bis zu Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für keinen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Demnach ist ein Zusatznutzen der Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason für die Endpunktkategorie Symptomatik nicht belegt.

#### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der POLLUX- und CASTOR-Studie mittels der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

In der metaanalytischen Zusammenfassung liegt für keinen Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Somit ist basierend auf der metaanalytischen Auswertung ein Zusatznutzen der Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason für die Endpunktkategorie Lebensqualität nicht belegt.

### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten unabhängig vom Behandlungsarm nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden nur ergänzend dargestellt.

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) und „Therapieabbruch aller Wirkstoffkomponenten aufgrund von UE“ sind keine statistisch signifikanten Effekte vorhanden.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 – 4) ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapien (Hazard Ratio (Metaanalyse) = 1,40 [1,22; 1,62], p-Wert < 0,001).

Des Weiteren ist für die UE der System Organ Classes (SOCs) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als auch für den Preferred Term (PT) „febrile Neutropenie“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapien vorhanden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapien gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason bei schweren UE (CTCAE Grad 3 – 4) sowie bei den spezifischen UE febrile Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab zur Behandlung von Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, liegen aus der POLLUX- und CASTOR-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapien vorhanden, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer bewertet wird.

Hinsichtlich des Gesundheitsstatus und der Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Daratumumab-Kombinationstherapien und Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Des Weiteren liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der metaanalytischen Auswertung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Daratumumab-Kombinationstherapien und Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapien durch eine Zunahme von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3 – 4) und spezifischen unerwünschten Ereignissen (febrile Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums).

Allerdings sind keine Unterschiede bei der Rate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorhanden. Somit werden die im Daratumumab-Arm beobachteten Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft.

In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen vor dem Hintergrund, dass keine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten vorhanden ist und aufgrund der Schwere der Erkrankung, nicht als schwerwiegend bewertet. Eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher nicht gerechtfertigt. Zusammenfassend wird für die Daratumumab-Kombinationstherapien für die Behandlung von Patienten mit mindestens einer Vortherapie, aufgrund der moderaten Verlängerung der Lebensdauer, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf einer metaanalytischen Auswertung der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Studien CASTOR und POLLUX. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Aufgrund des offenen Studiendesign und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft. Dies ist zusätzlich durch die deutlich unterschiedlichen Rücklaufquoten für die Fragebögen zwischen den Studienarmen begründet. Infolge der unterschiedlichen Anteile von Therapieabbrüchen in den Studienarmen und dem offenen Studiendesign werden auch die Endpunkte zu den Nebenwirkungen als hoch verzerrt eingestuft.

Unsicherheiten bestehen dahingehend, dass die Daten zum Gesamtüberleben sowohl aus der POLLUX- als auch aus der CASTOR-Studie noch unreif sind: Der Median der Überlebenszeit war sowohl in der POLLUX- als auch in der CASTOR-Studie in beiden Studienarmen zum 2. Datenschnitt am 30. Juni 2016 nicht erreicht. In der POLLUX-Studie sind bisher nur 29 % der geplanten 330 Ereignisse zum Gesamtüberleben und in der CASTOR-Studie nur 30 % der geplanten 320 Ereignisse zum Gesamtüberleben eingetreten.

Des Weiteren verbleiben durch die Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben der POLLUX-Studie Unsicherheiten aufgrund möglicher geschlechtsassoziiierter, jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren.

In der Gesamtschau der beschriebenen Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Daratumumab ableiten.

- b) Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung von 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.

Für Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung von 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, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, legt der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichenden Studien vor.

Für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie SIRIUS in einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich den Ergebnissen der retrospektiven Beobachtungsstudie IMF-Kohorte gegenüber.

Ergänzend stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen, offenen Early Access-Studie MMY3010 im Dossier dar, zieht diese jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Da die MMY3010-Studie keine weitergehenden Aussagen hinsichtlich des Zusatznutzens über die SIRIUS-Studie hinaus zulässt, wird sie in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Der vorliegende nicht-adjustierte indirekte Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet, ein Zusatznutzen von Daratumumab ist daher nicht belegt.

Bewertung des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs:

In die einarmige, mehrstufige Phase II-Studie SIRIUS wurden insgesamt 124 Patienten eingeschlossen. Die Patienten mussten ein rezidiviertes oder refraktäres multiples Myelom aufweisen und mit mindestens drei Vortherapien, einschließlich einer Vortherapie mit einem Immunmodulator und einem Proteasom-Inhibitor, behandelt worden oder doppelt-refraktär auf einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor sein. In den ersten Studienabschnitt zur Auswahl des Dosierungsschemas wurden 59 Patienten eingeschlossen. Der zweite Studienabschnitt, in dem das gewählte Dosierungsschema evaluiert wurde, wurde mit 72 Patienten durchgeführt. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der 106 Patienten heran, welche über den gesamten Studienzeitraum mit der zulassungskonformen Dosierung von Daratumumab (16 mg/kg Körpergewicht) behandelt wurden. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtansprechen entsprechend den IMWG-Kriterien. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die unerwünschten Ereignisse erfasst. Die Studie wurde von September 2013 bis Mai 2017 in 26 Zentren in den USA, Kanada und Spanien durchgeführt.

Die IMF-Kohorte umfasst 543 Patienten, welche retrospektiv aus Krankenakten identifiziert wurden. Die Patienten mussten mindestens drei Vortherapien erhalten haben und refraktär auf einen Proteasom-Inhibitor und einen Immunmodulator sein. Die Behandlung der Patienten erfolgte mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die

noch laufende Beobachtungsstudie wird seit Juni 2015 in Zentren in Amerika, Europa und Asien durchgeführt.

Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise sind vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen der Daratumumab-Monotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aus folgenden Gründen nicht möglich:

Zum einen sind die Patientencharakteristika zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte in relevanten Merkmalen unterschiedlich. Beispielsweise haben 80 % der Patienten aus der SIRIUS-Studie eine Vortherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation erhalten gegenüber 56 % der Patienten aus der IMF-Kohorte. Weiterhin weisen die Patienten deutliche Unterschiede in der Zeit bis zur Refraktärität auf. Die Zeit seit der Erstdiagnose bis zur Refraktärität betrug bei Patienten der SIRIUS-Studie im Median 4,8 Jahre im Vergleich zu 3,1 Jahren bei Patienten der IMF-Kohorte.

Zum anderen fehlen wesentliche Informationen über die Patientencharakteristika der Patienten aus der IMF-Kohorte. Es liegen keine Angaben über den ECOG Performance Status und das ISS-Stadium, den Myelomtyp, das zytogenetische Profil, die Anzahl osteolytischer Läsionen, das Vorhandensein myelomassoziierter Osteopenie sowie einer extramedullären Manifestation des Plasmozytoms vor. Des Weiteren fehlen Angaben zu vorheriger Chemotherapie, Bestrahlung und Steroidtherapie. Die bestehenden Unsicherheiten werden zudem dadurch verstärkt, dass keine Informationen zu den verabreichten Dosierungen der Therapien vorliegen und für 15 % der Patienten der IMF-Kohorte keine Angaben zur weiteren Behandlung, beispielsweise Best-Supportive-Care, vorhanden sind.

Unabhängig von der fraglichen Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen können bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung von Studienergebnissen nur solche Unterschiede für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, die in einer Größenordnung liegen, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die Unterschiede allein durch die Einwirkung von verzerrenden Faktoren erklärbar sein könnten. Solche großen Unterschiede liegen in dem vorliegenden nicht-adjustierten indirekten Vergleich zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte nicht vor.

#### Umsetzung der Auflagen der Befristung

Für die erneute Bewertung nach Fristablauf sollten weitergehende kontrollierte Studienergebnisse vorgelegt werden. Für die vorliegende Bewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch keine derartigen Studienergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Zudem ist zum jetzigen Zeitpunkt laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers keine laufende Studie vorhanden, welche in naheliegender Zeit zur Bewertung des Zusatznutzens der Daratumumab-Monotherapie herangezogen werden könnte.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer der im Beschluss getroffenen Feststellungen zur Patientenpopulation a) „Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.“ 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 Zwischenauswertung der derzeit noch laufenden Studien CASTOR und POLLUX. Die zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben weisen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnittes vom 30. Juni 2016 eine geringe Anzahl an Ereignissen auf. Für beide noch laufenden Studien steht die finale Analyse nach Erreichen von 330 bzw. 320 Todesereignissen aus.

Vor diesem Hintergrund, dass weitere Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Zusatznutzens der Daratumumab-Kombinationstherapien für Patientenpopulation a) relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab vorliegen.

##### Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens für Patientenpopulation a) herangezogen werden, die Ergebnisse der finalen Analyse nach Erreichen von 330 bzw. 320 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben aus den derzeit laufenden Studien POLLUX und CASTOR vorgelegt werden.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2021 als angemessen erachtet.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Daratumumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Daratumumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Daratumumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

- a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus den vorherigen Beschlüssen zum multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie zugrunde gelegt (Ixazomib (6. Juli 2017), Carfilzomib (19. Januar 2017 und 2. Juni 2016), Elotuzumab (1. Dezember 2016)).

Begründung:

Die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen basieren auf einer höheren Grundgesamtheit, welche mit Unsicherheiten behaftet ist und tendenziell eine Überschätzung darstellt. Nach Auffassung des G-BA stellen die hier vorliegenden Patientenzahlen keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus den vorherigen Beschlüssen zum multiplen Myelom nach mindestens einer Vortherapie dar, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.

- b) Daratumumab 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.

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss zur Nutzenbewertung von Daratumumab vom 1. Dezember 2016 zugrunde gelegt.

Begründung:

Die im vorliegenden Verfahren vorgelegte Spanne für die Patientenzahlen liegt mit geringfügiger Abweichung im Bereich der Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss und stellt nach Auffassung des G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss dar, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.

## 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. Januar 2018):

[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 multiplen Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und einen 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 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. Januar 2018).

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

### Behandlungsdauer:

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

Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Daratumumab Monotherapie</i>				
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 Beh. <sup>2</sup>	1	23
	<u>Folgejahr:</u> 1x alle 4 Wochen	13 Beh. <sup>2</sup>	1	13
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 9: 1x wöchentlich Woche 10 - 24: 1x alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1x alle 4 Wochen	21 Beh. <sup>2</sup>	1	21
	<u>Folgejahr:</u> 1x alle 4 Wochen	13 Beh. <sup>2</sup>	1	13
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 11 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Dexamethason <sup>3</sup>	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	6 (Zyklus 1 - 3) 7 (Zyklus 4 - 8)	53
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
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 Beh. <sup>2</sup>	1	23
	<u>Folgejahr:</u> 1x alle 4 Wochen	13 Beh. <sup>2</sup>	1	13

<sup>2</sup> Beh. = Behandlungen

<sup>3</sup> An den Tagen der Daratumumab-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason <sup>4</sup>	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. Jahr</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)  <u>Folgejahr</u> 3	<u>1. Jahr</u> 29  <u>Folgejahr</u> 39
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)</b>				
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 11 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20  <u>ab dem 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4  28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus:</u> 12  <u>ab dem 5. Zyklus:</u> <u>Zyklus:</u> 4	<u>1. Jahr</u> 84  <u>Folgejahr</u> 52
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 11 21 - Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21 - Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64

<sup>4</sup> An den Tagen der Daratumumab-Infusion wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion und 20 mg als Postmedikation am Tag nach der Infusion gegeben.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	1. - 2. Zyklus: Tag 1, 8, 15, 22  ab dem 3. Zyklus: Tag 1, 15  28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	1. - 2. Zyklus: 4  ab dem 3. Zyklus: 2	1. Jahr 30  Folgejahr 26
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	1. - 2. Zyklus: Tag 1, 8, 15, 22  ab dem 3. Zyklus: Tag 1, 15 (je 28 mg) Tag 8, 22 (je 40 mg)  28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	1. - 2. Zyklus: 4 (mit 28 mg)  ab dem 3. Zyklus: 2 (mit 28 mg) 2 (mit 40 mg)	1. Jahr 30 (mit 28 mg) 22 (mit 40 mg)  Folgejahr 26 (mit 28 mg) 26 (mit 40 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)<sup>5</sup></b>				
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison</i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 21 - Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
Prednison	Tag 1 – 4 21 - Tage Zyklus	17 Zyklen	4	68
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison<sup>6</sup></i>				
Melphalan	Tag 1 - 4 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
Prednison	Tag 1 – 4 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 11 21 - Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21 - Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64

<sup>5</sup> Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe und möglicher Kombinationspartner werden hier beispielhaft einige mögliche Therapieschemata dargestellt.

<sup>6</sup> Es wird ein 4-Wöchiger Behandlungszyklus (28-Tage Zyklus) angenommen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20  <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4  28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus:</u> 12  <u>ab dem 5. Zyklus:</u> 4	<u>1. Jahr</u> 84  <u>Folgejahr</u> 52
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22  <u>ab dem 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15  28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4  <u>ab dem 3. Zyklus:</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30  <u>Folgejahr</u> 26
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22  <u>ab dem 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15 (je 28 mg) Tag 8, 22 (je 40 mg)  28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 (mit 28 mg)  <u>ab dem 3. Zyklus:</u> 2 (mit 28 mg) 2 (mit 40 mg)	<u>1. Jahr</u> 30 (mit 28 mg) 22 (mit 40 mg)  <u>Folgejahr</u> 26 (mit 28 mg) 26 (mit 40 mg)
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			

#### 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). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Daratumumab Monotherapie</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1220,8 mg	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>1. Jahr</u> 23  <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 69 DFL, 400 mg 23 DFL, 100 mg  <u>Folgejahr</u> 39 DFL, 400 mg 13 DFL, 100 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1220,8 mg	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>1. Jahr</u> 21  <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 63 DFL, 400 mg 21 DFL, 100 mg  <u>Folgejahr</u> 39 DFL, 400 mg 13 DFL, 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,5 mg	1 x 3,5 mg	32	32 DFL, 3,5 mg
Dexamethason <sup>3</sup>	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 TAB, 20 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1220,8 mg	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>1. Jahr</u> 23  <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 69 DFL, 400 mg 23 DFL, 100 mg  <u>Folgejahr</u> 39 DFL, 400 mg 13 DFL, 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason <sup>4</sup>	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 29  <u>Folgejahr</u> 39	<u>1. Jahr</u> 29 TAB, 40 mg  <u>Folgejahr</u> 39 TAB, 40 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)</b>					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,5 mg	1 x 3,5 mg	32	32 DFL, 3,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m <sup>2</sup>	56,7 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg	8	8 DFL, 50 mg 8 DFL, 20 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 84  <u>Folgejahr</u> 52	<u>1. Jahr</u> 84 TAB, 40 mg  <u>Folgejahr</u> 52 TAB, 40 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,5 mg	1 x 3,5 mg	16 - 32	16 - 32 DFL, 3,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 - 64 TAB, 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	763 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 30  <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 60 DFL, 400 mg  <u>Folgejahr</u> 52 DFL, 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	28 mg 40 mg	28 mg 40 mg	1 x 8 mg 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 30 (28 mg) 22 (40 mg)  <u>Folgejahr</u> 26 (28 mg) 26 (40 mg)	<u>1. Jahr</u> 30 TAB, 8 mg 30 TAB, 20 mg 22 TAB, 40 mg  <u>Folgejahr</u> 26 TAB, 8 mg 26 TAB, 20 mg 26 TAB, 40 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)<sup>5</sup></b>					
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison</i>					
Cyclophosphamid	1000 mg/m <sup>2</sup>	1890 mg	2 x 1000 mg	17	34 DFL, 1000 mg
Prednison	2 mg/kg	152,6 mg	3 x 50 mg	68	204 TAB, 50 mg
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison</i>					
Melphalan	0,25 mg/kg	19,1 mg	10 x 2 mg	52	520 FTA, 2 mg
Prednison	2 mg/kg	152,6 mg	3 x 50 mg	52	156 TAB, 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,5 mg	1 x 3,5 mg	16 - 32	16 - 32 DFL, 3,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 - 64 TAB, 20 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 84  <u>Folgejahr</u> 52	<u>1. Jahr</u> 84 TAB, 40 mg  <u>Folgejahr</u> 52 TAB, 40 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	763 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 30  <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 60 DFL, 400 mg  <u>Folgejahr</u> 52 DFL, 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 HKP, 25 mg
Dexamethason	28 mg 40 mg	28 mg 40 mg	1 x 8 mg 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 30 (28 mg) 22 (40 mg),  <u>Folgejahr</u> 26 (28 mg) 26 (40 mg)	<u>1. Jahr</u> 30 TAB, 8 mg 30 TAB, 20 mg 22 TAB, 40 mg  <u>Folgejahr</u> 26 TAB, 8 mg 26 TAB, 20 mg 26 TAB, 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				
HKP: Hartkapseln, TAB: Tablette, DFL: Durchstechflaschen, FTA: Filmtablette					

### 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.

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.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<i>Daratumumab Monotherapie</i>		
Daratumumab	2.121,40 € 400 mg, 1 DFL	2.001,75 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 117,88 € <sup>8</sup> ]
	543,26 € 100 mg, 1 DFL	512,02 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 29,47 € <sup>8</sup> ]
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>		
Daratumumab	2.121,40 € 400 mg, 1 DFL	2.001,75 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 117,88 € <sup>8</sup> ]
	543,26 € 100 mg, 1 DFL	512,02 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 29,47 € <sup>8</sup> ]
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 125,14 € <sup>8</sup> ]

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason	118,55 € <sup>9</sup> 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 8,51 € <sup>8</sup> ]
	32,08 € <sup>9</sup> 20 mg, 10 TAB	28,64 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 1,67 € <sup>8</sup> ]
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>		
Daratumumab	2.121,40 € 400 mg, 1 DFL	2.001,75 € [1,77 <sup>7</sup> €; 117,88 € <sup>8</sup> ]
	543,26 € 100 mg, 1 DFL	512,02 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 29,47 € <sup>8</sup> ]
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 [1,77 € <sup>7</sup> ; 451,29 € <sup>8</sup> ]
Dexamethason	187,70 € <sup>9</sup> 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 13,98 € <sup>8</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)		
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>		
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 125,14 € <sup>8</sup> ]
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	1.865,75 € 50 mg, 1 DFL	1.725,21 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 138,77 € <sup>8</sup> ]
	752,38 € 20 mg, 1 DFL	698,87 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 51,74 € <sup>8</sup> ]
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>		
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 451,29 € <sup>8</sup> ]
Dexamethason	187,70 € <sup>9</sup> 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 13,98 € <sup>8</sup> ]
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>		
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 125,14 € <sup>8</sup> ]
Dexamethason	118,55 € <sup>9</sup> 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 8,51 € <sup>8</sup> ]
	53,75 € <sup>9</sup> 20 mg, 20 TAB	48,60 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 3,38 € <sup>8</sup> ]
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>		
Elotuzumab	1.557,58 € 400 mg, 1 DFL	1.470,13 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 85,68 € <sup>8</sup> ]

<sup>9</sup> Festbetrag (Stufe I)

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 451,29 € <sup>8</sup> ]
Dexamethason	123,07 € <sup>9</sup> 8 mg, 100 TAB	112,43 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 8,87 € <sup>8</sup> ]
	118,55 € <sup>9</sup> 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 8,51 € <sup>8</sup> ]
	187,70 € <sup>9</sup> 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 13,98 € <sup>8</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) <sup>5</sup>		
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison</i>		
Cyclophosphamid	123,64 € 1000 mg, 6 DFL	115,63 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,24 € <sup>8</sup> ]
Prednison	67,72 € <sup>9</sup> 50 mg, 50 TAB	61,46 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 4,49 € <sup>8</sup> ]
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison</i>		
Melphalan <sup>10</sup>	162,70 € 2 mg, 50 FTA	86,31 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 74,62 € <sup>8</sup> ]
Prednison	67,72 € <sup>9</sup> 50 mg, 50 TAB	61,46 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 4,49 € <sup>8</sup> ]
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>		
Bortezomib	1.643,25 € 3,5 mg, 1 DFL	1.516,34 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 125,14 € <sup>8</sup> ]
Dexamethason	118,55 € <sup>9</sup> 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 8,51 € <sup>8</sup> ]
	53,75 € <sup>9</sup> 20 mg, 20 TAB	48,60 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 3,38 € <sup>8</sup> ]
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>		
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 451,29 € <sup>8</sup> ]
Dexamethason	187,70 € <sup>9</sup> 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 13,98 € <sup>8</sup> ]
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>		
Elotuzumab	1.557,58 € 400 mg, 1 DFL	1.470,13 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 85,68 € <sup>8</sup> ]
Lenalidomid	7.912,21 € 25 mg, 21 HKP	7.459,15 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 451,29 € <sup>8</sup> ]

<sup>10</sup> Solitäres Fertigarzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason	123,07 € <sup>9</sup> 8 mg, 100 TAB	112,43 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 8,87 € <sup>8</sup> ]
	118,55 € <sup>9</sup> 20 mg, 50 TAB	108,27 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 8,51 € <sup>8</sup> ]
	187,70 € <sup>9</sup> 40 mg, 50 TAB	171,95 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 13,98 € <sup>8</sup> ]
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
HKP: Hartkapseln, TAB: Tablette, DFL: Durchstechflaschen, FTA: Filmtablette		

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2018

#### 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. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte <sup>7,8</sup>	Kosten pro Leistung <sup>11</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
<b><i>Prämedikation<sup>12</sup></i></b>					
<b><i>Daratumumab Monotherapie</i></b>					
Methylprednisolon 100 mg, i.v.	22,67 € 1 x 125 mg	18,17 € (1,77 €; 2,73 €)	18,17 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 417,91 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 236,21 €

<sup>11</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

<sup>12</sup> Laut Fachinformation zu Darzalex® (Stand: April 2017)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte <sup>7,8</sup>	Kosten pro Leistung <sup>13</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Paracetamol <sup>14</sup> 500 - 1000 mg, oral	12,55 € <sup>15</sup> 50 x 500 mg	10,66 € (1,77 €; 0,12 €)	0,21 € - 0,26 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 4,90 € - 6,05 €
	13,82 € <sup>15</sup> 45 x 1000 mg	11,83 € (1,77 €; 0,22 €)		<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 2,77 € - 3,42 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. <sup>16</sup>	17,47 € 5 x 4 mg	14,46 € (1,77 €; 1,24 €)	5,78 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 133,03 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 75,19 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,59 € <sup>15</sup> 10 x 4 mg	14,38 € (1,77 €; 0,44 €)	7,19 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 150,99 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 93,47 €
Paracetamol <sup>14</sup> 500 – 1000 mg, oral	12,55 € <sup>15</sup> 50 x 500 mg	10,66 € (1,77 €; 0,12 €)	0,21 € - 0,26 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 4,48 € - 5,52 €
	13,82 € <sup>15</sup> 45 x 1000 mg	11,83 € (1,77 €; 0,22 €)		<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 2,77 € - 3,42 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. <sup>16</sup>	17,47 € 5 x 4 mg	14,46 € (1,77 €; 1,24 €)	5,78 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 121,46 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 75,19 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,59 € <sup>15</sup> 10 x 4 mg	14,38 € (1,77 €; 0,44 €)	7,19 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 165,37 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 93,47 €

<sup>13</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

<sup>14</sup> Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

<sup>15</sup> Festbetrag (Stufe I)

<sup>16</sup> 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).

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte <sup>7,8</sup>	Kosten pro Leistung <sup>17</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Paracetamol <sup>14</sup> 500 – 1000 mg, oral	12,55 € <sup>15</sup> 50 x 500 mg	10,66 € (1,77 €; 0,12 €)	0,21 € – 0,26 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 4,90 € - 6,05 €
	13,82 € <sup>15</sup> 45 x 1000 mg	11,83 € (1,77 €; 0,22 €)		<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 2,77 € - 3,42 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. <sup>16</sup>	17,47 € 5 x 4 mg	14,46 € (1,77 €; 1,24 €)	5,78 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 133,03 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 75,19 €
<b>Postmedikation<sup>12</sup></b>					
<i>Daratumumab Monotherapie</i>					
Methylprednisolon 20 mg, oral	29,01 € <sup>18</sup> 100 x 4 mg	25,81 € (1,77 €; 1,43 €)	1,29 €	<u>1. Jahr</u> 46	<u>1. Jahr</u> 59,36 €
				<u>Folgejahr</u> 26	<u>Folgejahr</u> 33,55 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Dexamethason 20 mg, oral	118,55 € <sup>15</sup> 50 x 20 mg	108,27 € (1,77 €; 8,51 €)	2,17 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 49,80 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 28,15 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a) und b)</b>					
<b>Prämedikation<sup>19</sup></b>					
<i>Elotuzumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)</i>					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,05 € <sup>15</sup> 10 x 8 mg	17,56 € (1,77 €; 0,72 €)	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 52,68 €
				<u>Folgejahr</u> 26	<u>Folgejahr</u> 45,66 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. <sup>16</sup>	17,47 € 5 x 4 mg	14,46 € (1,77 €; 1,24 €)	5,78 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 173,52 €
				<u>Folgejahr</u> 26	<u>Folgejahr</u> 150,38 €

<sup>17</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

<sup>18</sup> Festbetrag (Stufe III)

<sup>19</sup> Laut Fachinformation zu Empliciti® (Stand: Juli 2017)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte <sup>7,8</sup>	Kosten pro Leistung <sup>20</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Ranitidin 150 mg, oral	19,85 € <sup>21</sup> 100 x 150 mg	17,38 € (1,77€, 0,70 €)	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 5,21 € <u>Folgejahr</u> 4,52 €
Paracetamol <sup>14</sup> 500 - 1000 mg, oral	12,55 € <sup>15</sup> 50 x 500 mg  13,82 € <sup>15</sup> 45 x 1000 mg	10,66 € (1,77 €, 0,12 €)  11,83 € (1,77 €, 0,22 €)	0,21 € - 0,26 €	<u>1. Jahr</u> 30  <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 6,40 € - 7,89 €  <u>Folgejahr</u> 5,54 € - 6,84 €

Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2018

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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.

<sup>20</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

<sup>21</sup> Festbetrag (Stufe II)

### **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**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. Juni 2017 bzw. 2. Juni 2017, eingegangen am 1. Juni 2017 bzw. 2. Juni 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 27. Juli 2017 statt.

Am 15. August 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2017 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 13. November 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2018 statt.

Mit Schreiben vom 8. Januar 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2018 übermittelt.

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 6. Februar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	3. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Januar 2018 30. Januar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken