

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 (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom)

Vom 22. März 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
	2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	10
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
	2.4 Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	18
4.	Verfahrensablauf	18

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.

Daratumumab 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.

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Daratumumab mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Daratumumab Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 31. August 2018 hat Daratumumab die Zulassung für ein 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. September 2018, d.h. spätestens

innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Daratumumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ist:

- eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes.

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

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

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. Gemäß Zulassungsstatus stehen zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, die Wirkstoffe Bendamustin, Bortezomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Melphalan, Prednison, Prednisolon, Thalidomid und Vincristin zur Verfügung. Die Zulassung von Bendamustin, Carmustin, Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib ist jeweils an Kombinationspartner gebunden.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Gemäß Anwendungsgebiet sind die Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen im betreffenden Anwendungsgebiet vor.
- zu 4. Zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien eine Empfehlung zugunsten von Kombinationstherapien basierend auf einem Immunmodulator bzw. auf dem Proteasom-inhibitor Bortezomib hervor. Dies betrifft die zugelassenen Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison sowie Lenalidomid + Dexamethason. Die Dreifachkombination Lenalidomid + Melphalan + Prednison ist ebenfalls zugelassen, jedoch stellt sich die Evidenz insgesamt schlechter dar. So konnte im Gegensatz zu den Dreifachkombinationen von Bortezomib bzw. Thalidomid mit Melphalan + Prednison kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu Melphalan + Prednison gezeigt werden. Neben den zugelassenen Kombinationen wird auch die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassene Dreifachkombination bestehend aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason empfohlen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. In Anbetracht der vorliegenden Evidenz stellen im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gleichermaßen geeignete Komparatoren für die Nutzenbewertung dar. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ist:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Nach Beginn des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens hat sich eine neue Sachlage ergeben, welche eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderte. Infolgedessen wurde eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Von dieser ist die ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst. Der pharmazeutische Unternehmer sowie das IQWiG wurden über diese Änderung im laufenden Nutzenbewertungsverfahren informiert. Die geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde zusammen mit der Nutzenbewertung des IQWiG am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und damit zur Stellungnahme gestellt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

Für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ALCYONE vorgelegt.

In dieser noch laufenden Studie wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP-Schema) gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP-Schema) verglichen. Insgesamt 706 Patienten wurden in 162 Studienzentren in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 350 D-VMP; N = 356 VMP). Es erfolgte eine Stratifizierung nach Internationalem-Staging-System (ISS-Stadium) (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Im Mittel waren die Patienten 71,4 Jahre alt.

Um als nicht geeignet für die autologe Stammzelltransplantation (ASZT) eingeschätzt zu werden, mussten die Patienten laut Einschlusskriterien mindestens 65 Jahre alt sein oder bedeutende Komorbiditäten aufweisen. Seit Beginn der Studie unterlagen die Kriterien zur Einstufung der Eignung für eine ASZT einem Wandel. Demgemäß hat das biologische Alter unter Berücksichtigung von relevanten Komorbiditäten gegenüber dem chronologischen Alter an Bedeutung gewonnen. Daraus resultierend sind möglicherweise Patienten in die Studie

eingeschlossen worden, welche laut aktuellen Kriterien für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet wären. Um diesem zu begegnen, wurden auf Forderung der EMA vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten für eine Teilpopulation ASZT-Nichteignung dargelegt, welche auf Basis der Kriterien Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten oder Alter 65 – 69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre operationalisiert war. Von dieser sind im D-VMP-Arm 78 % und im VMP-Arm 76 % der Patienten der Gesamtpopulation umfasst.

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

Obwohl der 3. Datenschnitt vom 12.06.2018 nicht präspezifiziert ist, wird er aufgrund seiner zeitlichen Nähe zur Dossiererstellung und aufgrund dessen, dass er den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum abbildet, für die vorliegende Nutzenbewertung primär herangezogen. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (12.06.2017) waren noch nicht genügend Ereignisse aufgetreten, um den Endpunkt Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit beurteilen zu können (93 Todesfälle). Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts sind 142 Todesfälle aufgetreten (ca. 43 % der geplanten Ereignisse bis zur finalen Analyse).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison gegenüber Bortezomib + Melphalan + Prednison vor. Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses war zum 3. Datenschnitt noch nicht erreicht. Im Prüfarm waren 59 Ereignisse aufgetreten gegenüber 83 Ereignissen im Vergleichsarm (Hazard Ratio (HR): 0,68; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,49; 0,95]; p-Wert = 0,023).

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergibt sich somit ein Zusatznutzen der Daratumumab-Kombination, welcher in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie ALCYONE dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression oder des Todes. Im Daratumumab-Arm erlitten 134 Patienten (38,3 %) das Ereignis im Vergleich zu 223 Patienten (62,6 %) im Vergleichsarm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR: 0,43 [0,35; 0,54]; $p < 0,0001$).

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 Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz

des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

EORTC-QLQ C30 - Symptomskalen

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgt in der Studie ALCYONE anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ C30. Von den Symptomskalen werden Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe erfasst. Ein statistisch signifikanter, im Ausmaß geringer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag für das Symptom Fatigue vor: Die Anzahl der Patienten, die eine Verschlechterung von ≥ 10 Punkten erfahren haben, war im Daratumumab-Arm signifikant kleiner als jene im Kontrollarm ($n = 127$ (36,3 %) vs. $n = 147$ (41,3 %); HR = 0,74 [0,58; 0,94], $p = 0,015$).

Es liegt somit ein Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie hinsichtlich der Symptomatik vor.

Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Verbesserung bzw. Verschlechterung um eine MID von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten vor. In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG diese Analysen nicht herangezogen. Begründet wird dies damit, dass aus der zitierten Arbeit keine MID abgeleitet werden kann und die MID darüber hinaus nicht präspezifiziert war.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Für den 3. Datenschnitt liegen keine entsprechenden Analysen vor, sodass diesbezüglich auf den 1. Datenschnitt zurückgegriffen wird. Bei der Auswertung zu Monat 12 handelt es sich um den letztmöglichen Zeitpunkt, an dem für beide Studienarme ausreichend hohe Rücklaufquoten vorliegen. In den Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese zeigen weder unter der Operationalisierung auf Basis einer MID von 7, noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Daratumumab ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Lebensqualität

EORTC-QLQ C30 - Funktionsskalen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ALCYONE anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ C30 abgebildet. In keiner der Skalen (allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion bzw. sozialen Funktion) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Prüf- und Kontrollarm vor.

Ein Zusatznutzen von Daratumumab ist in der Kategorie Lebensqualität somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Sowohl im Prüfarm als auch im Kontrollarm erlitt nahezu jeder Patient ein unerwünschtes Ereignis. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Daratumab-Kombinationstherapie bei 43,6 % der Patienten auf gegenüber 32,5 % im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Daratumumab-Arm (79,2 %) und dem Kontrollarm (78,0 %).

Bezüglich des Endpunktes „Therapieabbrüche aller Wirkstoffkomponenten aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie vor (HR: 0,48 [0,26; 0,86], $p = 0,013$). Unter Daratumumab brachen 22 Patienten (6,4 %) die Therapie mit allen Wirkstoffkomponenten ab, im Vergleichsarm 33 Patienten (9,3 %).

Im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen sowohl Vor- als auch Nachteile von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber der Dreifachkombination Bortezomib, Melphalan und Prednison vor. Statistisch signifikante Nachteile zuungunsten der Daratumumab-Vierfachkombination existieren für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)“ (D-VMP: $n = 83$ (24,0 %), VMP: $n = 42$ (11,9 %); HR: 1,85 [1,27; 2,71], $p = 0,001$), „Gefäßerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]“ (D-VMP: $n = 20$ (5,8 %), VMP: $n = 8$ (2,3 %); HR: 2,38 [1,04; 5,44], $p = 0,040$) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)“ (D-VMP: $n = 140$ (40,5 %), VMP: $n = 74$ (20,9 %); HR: 1,91 [1,43; 2,55], $p < 0,001$). Ein statistisch signifikanter, im Ausmaß geringfügiger Vorteil zugunsten von Daratumumab besteht für den Endpunkt „Periphere Neuropathien (UEs)“ (D-VMP: $n = 110$ (31,8 %), VMP: $n = 133$ (37,6 %); HR: 0,75 [0,58; 0,96], $p = 0,025$).

Insgesamt liegen in der Kategorie Nebenwirkungen somit Vorteile der Daratumumab-Kombination hinsichtlich der Therapieabbrüche sowie Vor- als auch Nachteile in Bezug auf die spezifischen Nebenwirkungen vor. Da sich die Nachteile bei einigen spezifischen UEs nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und UE (CTCAE-Grad 3-4) widerspiegeln, werden sie nicht zur Herabstufung des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtbewertung / Fazit

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

Hinsichtlich der Mortalität liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie vor, welcher als moderate Verlängerung der Lebenszeit gewertet wird.

Im Bereich der Morbidität besteht ein statistisch signifikanter, jedoch vom Ausmaß nur geringfügiger Unterschied hinsichtlich des Symptoms Fatigue zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Daratumumab-Vierfachkombination und der Dreifachkombination.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil hinsichtlich des Endpunktes „Therapieabbrüche“. Da sich die Vor- und Nachteile bei einigen spezifischen UEs nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und UE (CTCAE-Grad 3-4) widerspiegeln, werden sie nicht zur Herabstufung des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

Zusammenfassend wird für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom,

welche für eine ASZT nicht geeignet sind, aufgrund eines Vorteils hinsichtlich des Gesamtüberlebens, welcher als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer eingestuft wird, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie ALCYONE. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als hoch eingestuft. Dies basiert auf einer fehlenden Verblindung.

Unsicherheiten ergeben sich in der Studie ALCYONE zum einen aus der Studienpopulation: Von der Gesamtpopulation umfasst sind auch Patienten, welche gemäß aktueller Eignungskriterien für eine ASZT einer solchen zugeführt werden könnten. Da die Größe der Effekte in der post hoc definierten Teilpopulation ASZT-Eignung (77 % der Gesamtpopulation) jenen in der Gesamtpopulation ähnelt, werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Zudem resultieren Unsicherheiten aus der im Komparator-Arm applizierten, im Vergleich zur Fachinformation reduzierten Bortezomib-Dosierung. Diese wird jedoch als hinreichende Näherung an die zulassungskonforme Dosierung gewertet.

Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab ableiten.

2.1.4 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 Nutzenbewertung beruht auf den Auswertungen des Datenschnitts vom 12. Juni 2018. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mittlere Beobachtungsdauer 25,5 Monate im Interventionsarm bzw. 24,0 Monate im Kontrollarm. Die Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, werden zu diesem Beobachtungszeitpunkt noch nicht als abschließend bewertbar eingestuft.

Das Ende der Studie wird erreicht, wenn 330 Ereignisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eingetreten sind oder 5 Jahre nach dem der letzte Patient randomisiert worden ist. Nach aktuellem Stand ist der finale Datenschnitt der Studie ALCYONE für Ende 2021 geplant.

Da weitere klinische Daten aus der Studie ALCYONE erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse aus der Studie ALCYONE zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. März 2022 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang 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 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.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Daratumumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind“.

Daratumumab weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte der G-BA eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes. Der pharmazeutische Unternehmer stellte die Ergebnisse der Studie ALCYONE dar, in welcher Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber der Kombination Bortezomib + Melphalan + Prednison verglichen wird. Für die Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt herangezogen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie liegt für den Endpunkt Gesamtmortalität vor, welcher im Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird. Ein vom Ausmaß geringfügiger Vorteil liegt in der Morbidität für den Endpunkt Fatigue vor. Kein statistisch signifikanter Unterschied liegt im Bereich der Lebensqualität vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen stehen sich Vor- und Nachteile gegenüber.

Aufgrund der fehlenden Verblindung wird die Verzerrung für die Ergebnisse der Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) als hoch eingestuft. Unsicherheiten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ergeben sich zum einen daraus, dass in der Gesamtpopulation Patienten enthalten sind, welche für eine ASZT nach aktuellen Kriterien geeignet sind, und aus einer nicht-zulassungskonformen, jedoch dieser als hinreichend angenähert eingestuften Dosierung von Bortezomib im Kontrollarm.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab festgestellt.

Der Beschluss ist bis zum 1. März 2022 befristet.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren zugrunde gelegt.

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: 13. Februar 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison soll nur 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 ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die 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: 1. März 2019).

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1 - 6: 1x wöchentlich Woche 7 - 54: 1x alle 3 Wochen	22 Beh. ²	1	22
	<u>Folgejahr:</u> 1x alle 4 Wochen	13 Beh. ²	1	13

² Behandlungen

Bortezomib	2x wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4, 5 des ersten 6-Wochen-Zyklus Anschließend je Zyklus: 1x wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4, 5	9 Zyklen	8 (Zyklus 1) 4 (Zyklus 2-9)	40
Melphalan	Tag 1 – 4 der 6-Wochen-Zyklen	9 Zyklen	4	36
Prednison	Tag 2 – 4 der 6-Wochen-Zyklen	9 Zyklen	3	27
Zweckmäßige Vergleichstherapie^a				
<i>Bortezomib + Melphalan + Prednison</i>				
Bortezomib	<u>6-Wochen-Zyklus</u> Zyklen 1 – 4: an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Zyklen 5 – 9: an den Tagen 1, 8, 22, 29	9 Zyklen	8 (Zyklus 1-4) 4 (Zyklus 5-9)	52
Melphalan	Tag 1 – 4 der 6-Wochen-Zyklen	9 Zyklen	4	36
Prednison	Tag 1 – 4 der 6-Wochen-Zyklen	9 Zyklen	4	36
<i>Thalidomid + Melphalan + Prednison</i>				
Thalidomid	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Tag 1 – 42 der 6-Wochen-Zyklen	9 Zyklen	42	378
	<u>Folgejahr:</u> Tag 1 – 42 der 6-Wochen-Zyklen	3 Zyklen	42	126
Melphalan	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Tag 1 – 4 der 6-Wochen-	9 Zyklen	4	36

	Zyklen			
	<u>Folgejahr:</u> Tag 1 – 4 der 6-Wochen- Zyklen	3 Zyklen	4	12
Prednison	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Tag 1 – 4 der 6-Wochen- Zyklen	9 Zyklen	4	36
	<u>Folgejahr:</u> Tag 1 – 4 der 6-Wochen- Zyklen	3 Zyklen	4	12
<i>Lenalidomid + Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 der 28 Tage-Zyklen	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 der 28 Tage-Zyklen	13 Zyklen	4	52
<p>^a Neben den aufgeführten Kombinationstherapien stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.</p>				

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab	16 mg/kg	1232 mg	3 x 400 mg 1 x 100 mg	<u>1. Jahr</u> 22	<u>1. Jahr</u> 66 DFL, 400 mg 22 DFL, 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 39 DFL, 400 mg 13 DFL, 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	40	40 DFL, 3,5 mg
Melphalan	9 mg/m ²	17,1 mg	9 x 2 mg	36	325 FTA, 2 mg
Prednison	60 mg/m ²	114 mg	6 x 20mg	27	200TAB, 20mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie^a					
<i>Bortezomib + Melphalan + Prednison</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 3,5 mg	52	52 DFL, 3,5 mg
Melphalan	9 mg/m ²	17,1 mg	9 x 2 mg	36	325 FTA, 2 mg
Prednison	60 mg/m ²	114 mg	6 x 20mg	36	220 TAB, 20 mg
<i>Thalidomid + Melphalan + Prednison</i>					
Thalidomid	200 mg	200 mg	4 x 50 mg	<u>1. Jahr</u> 378 <u>Folgejahr</u> 126	<u>1. Jahr</u> 1512 HKP, 50 mg <u>Folgejahr</u> 504 HKP
Melphalan	0,25 mg/kg	19,25 mg	10 x 2 mg	<u>1. Jahr</u> 36 <u>Folgejahr</u> 12	<u>1. Jahr</u> 360 FTA, 2 mg <u>Folgejahr</u> 120 FTA
Prednison	2 mg/kg	154 mg	3 x 50 mg	<u>1. Jahr</u> 36 <u>Folgejahr</u> 12	<u>1. Jahr</u> 108 TAB, 50 mg <u>Folgejahr</u> 36 TAB

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Lenalidomid + 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	52	52 TAB, 40 mg
^a Neben den aufgeführten Kombinationstherapien stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.					
DFL: Durchstechflaschen, FTA: Filmtablette, HKP: Hartkapsel, TAB: Tablette					

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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab	400 mg, 1 DFL	1 979,51 €	1,77 €	109,78 €	1 867,96 €
	100 mg, 1 DFL	506,67	1,77 €	27,44 €	4 77,46 €
Bortezomib	3,5 mg, 1 DFL	1 643,25 €	1,77 €	104,10 €	1 537,38 €
Melphalan	2 mg, 50 FTA	162,70 €	1,77 €	73,80 €	87,13 €

Prednison	20 mg, 100 TAB	28,95 € ³	1,77 €	1,42 €	25,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib	3,5 mg, 1 DFL	1 643,25 €	1,77 €	104,10 €	1 537,38 €
Melphalan	2 mg, 50 FTA	162,70 €	1,77 €	73,80 €	87,13 €
Melphalan	2 mg, 25 FTA	94,43 €	1,77 €	42,18 €	50,48 €
Prednison	20 mg, 100 TAB	28,95 € ³	1,77 €	1,42 €	25,76 €
Prednison	20 mg, 20 TAB	15,08 € ³	1,77 €	0,32 €	12,99 €
Prednison	50 mg, 50 TAB	67,72 € ³	1,77 €	4,49 €	61,46 €
Thalidomid	50 mg, 28 HKP	499,25 €	1,77 €	27,93 €	469,55 €
Lenalidomid	25 mg 21 HKP	8 054,46 €	1,77 €	459,41 €	7 593,28 €
Dexamethason	40 mg 50 TAB	187,70 € ³	1,77 €	13,98 €	171,95 €

Stand Lauer-Tabax: 1. März 2019

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.

³ Festbetrag (Stufe I)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug vorg. gesetzl. Rabatte [§ 130; § 130a SGB V]	Kosten pro Leistung ⁴	Behandlungstage pro Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Prämedikation⁵					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,59 € ⁶ 10 x 4 mg	14,38 € [1,77 €; 0,44 €]	7,19 €	<u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 158,18 € <u>Folgejahr</u> 93,47 €
Paracetamol ⁷ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁸ 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 1,50 € - <u>Folgejahr</u> 0,88 €
	1,06 € ⁸ 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €	<u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 2,13 € <u>Folgejahr</u> 1,26 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. ⁹	18,56 € 5 x 4 mg	14,76 € [1,77 €; 2,03 €]	5,90 €	<u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 129,89 € <u>Folgejahr</u> 76,75 €
Postmedikation⁵					
Prednison	28,95 € ⁶ 100 x 20 mg	25,76 € [1,77 €; 1,42 €]	0,26 €	<u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 5,67 € <u>Folgejahr</u> 3,35 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

⁴ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag

⁵ laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: September 2018)

⁶ Festbetrag (Stufe I)

⁷ 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.

⁸ Festbetrag (Stufe I)

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels)

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

⁹ Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).

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 Absatz 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 20. April 2018, eingegangen am 20. April 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Mai 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. Mai 2018 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 28. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Oktober 2018 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 20. Dezember 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 12. Februar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. März 2019 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 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Februar 2019 5. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken