

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)

Vom 20. August 2020

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 Kurzfassung der Bewertung.....	9
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
	2.4 Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	19
4.	Verfahrensablauf	19

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 19. November 2019 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.

Am 8. Oktober 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Daratumumab nach § 35a Absatz 5b SGB V

gestellt. In seiner Sitzung am 22. November 2019 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Februar 2020 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Daratumumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2020 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 Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder

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

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind grundsätzlich die Chemotherapeutika Bendamustin, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan und Vincristin, der Proteasom-Inhibitor Bortezomib, die Immunmodulatoren Lenalidomid und Thalidomid, der CD-38 Antikörper Daratumumab, das Immunstimulanz Interferon alfa-2b sowie die Glucocorticoide Dexamethason, Prednisolon und Prednison zugelassen. Die Zulassungen sind dabei teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden.
- zu 2. Gemäß Anwendungsgebiet sind die Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Daratumumab, Beschluss vom 22. März 2019
- zu 4. Aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht eine allgemeine Empfehlung für Kombinationstherapien hervor, die einen Immunmodulator oder Proteasominhibitor (Bortezomib) enthalten. Diesbezüglich kommen nach Zulassungsstatus die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Dexamethason sowie die Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason in Betracht. Dabei stellt sich die Evidenz für Kombinationstherapie Lenalidomid +

Melphalan + Prednison insgesamt schlechter dar. Im Gegensatz zu Bortezomib bzw. Thalidomid + Melphalan + Prednison konnte kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu Melphalan + Prednison gezeigt werden. Lenalidomid + Melphalan + Prednison wird somit im Gegensatz zu den anderen genannten zugelassenen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Darüber hinaus stellt die Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison eine relativ neue Therapieoption dar. Mit Beschluss vom 22. März 2019 stellte der G-BA für diese Kombinationstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes fest. Es lag ein statistisch signifikanter, vom Ausmaß beträchtlicher Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben und ein geringfügiger Vorteil für einen Endpunkt der Kategorie Morbidität vor. In der Lebensqualität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Hinsichtlich der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Vor- und Nachteile.

Insgesamt stellen somit alle in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Kombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

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:

Für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MAIA zugrunde. In der Studie wird Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason verglichen.

Insgesamt 737 Patienten wurden in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Prüfarm: N = 368, Kontrollarm: N = 369). Es erfolgte eine Stratifizierung nach Internationalem-Staging-System (ISS-Stadium) (I vs. II vs. III), Region (Nordamerika vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre).

Eingeschlossen wurden Patienten, welche für eine Hochdosismethotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) zu Studieneinschluss nicht infrage kamen. Um entsprechend als nicht geeignet eingestuft zu werden, mussten die Patienten mindestens 65 Jahre alt sein oder, wenn sie jünger als 65 Jahre waren, entsprechende Komorbiditäten aufweisen. Diese Operationalisierung war zum Zeitpunkt der Studienplanung geeignet, um die Nicht-Eignung für eine ASZT abzubilden. Seitdem haben sich jedoch die Kriterien zur Beurteilung der (Nicht-)Eignung für eine ASZT geändert. Gegenüber dem chronologischen Alter hat das biologische Alter an Bedeutung gewonnen. Demgemäß wird die Eignung für eine ASZT patientenindividuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten und der Organfunktionen eingeschätzt. Vor diesem Hintergrund wurden innerhalb des Zulassungsverfahrens *post hoc* Teilpopulationen zur Einschätzung der ASZT-(Nicht-)Eignung gebildet auf Basis des Alters, der Komorbiditäten und des ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status).

Auf die Teilpopulation 1 - „ASZT“-Nichteignung (Alter < 65 Jahre mit bedeutenden Komorbiditäten oder Alter 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre) entfallen 83 % der Gesamtpopulation. In den entscheidungsrelevanten Endpunkten ist die Größe des Effektes zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ jeweils sehr ähnlich. Angesichts dessen wird für die Nutzenbewertung die Gesamtpopulation herangezogen. Dies ist analog zu dem Vorgehen der EMA, welche die Empfehlung der Zulassung ebenfalls auf Basis der Gesamtpopulation ausgesprochen hatte.

Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Studienarmen ausbalanciert. Die Behandlung erfolgte in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende.

Die Studie MAIA ist noch laufend. Es liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem Datenschnitt vom 24. September 2018 handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse zum primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben. Der 2. Datenschnitt vom 10. Juni 2019 wurde von der EMA angefordert. Aufgrund des längeren Beobachtungszeitraumes wird dieser für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason ist dieses Ereignis bei 85 Patienten (23,1 %) und unter Lenalidomid + Dexamethason bei 103 Patienten (27,9 %) aufgetreten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie MAIA dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder des Todes. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen vor. Unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hatten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes 120 Patienten (32,6 %) ein Ereignis erlitten gegenüber 171 Patienten (46,3 %) unter Lenalidomid + Dexamethason.

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.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der beiden Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“. Für die Symptomskala „Schmerzen“ betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 35,0 Monate im Prüfarm gegenüber 18,0 Monaten im Kontrollarm. In Bezug auf die Symptomskala

„Dyspnoe“ lag die mediane Zeit bis zu Verschlechterung bei 27,2 Monaten im Prüfarm gegenüber 15,7 Monaten im Kontrollarm.

In den Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Innerhalb des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zum Einsatz von Opioiden in der Studie MAIA nachgereicht. Daraus ist zu entnehmen, dass bereits zu Studienbeginn 51 % der Patienten mit Opioiden therapiert worden sind, welche sich im Laufe der Studie auf 70 % der Patienten erhöhen. Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen wird der Vorteil hinsichtlich des Symptoms Schmerz als relevanter Vorteil gewertet.

Insgesamt liegt somit ein Vorteil unter der Daratumumab-Dreifachkombination hinsichtlich der Symptomatik vor.

Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wird in der MAIA-Studie mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor.

In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde.

Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen.

In den standardisierten Mittelwertdifferenzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination. Das 95% Konfidenzintervall des Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich für die standardisierten Mittelwertdifferenzen nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten 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 den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert als Zeit bis zur

Verschlechterung um ≥ 10 Punkte erhoben. Die Erhebung erfolgte bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile unter Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der beiden Funktionsskalen „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“.

In den Funktionsskalen „globaler Gesundheitsstatus“, „Rollenfunktion“, „emotionale Funktion“ und „kognitive Funktion“ zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt somit insgesamt ein Vorteil für die Daratumumab-Kombinationstherapie im Bereich der Skalen „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“ vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

In beiden Studienarmen erlitt nahezu jeder Patient ein unerwünschtes Ereignis (Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason: 100 %; Lenalidomid + Dexamethason: 99,2 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Bereich der schweren unerwünschten Ereignisse zwischen den beiden Studienarmen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Dreifachkombination vor. Im Prüfarm erlitten 336 Patienten (92,3 %) und im Vergleichsarm 315 Patienten (86,3 %) ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3).

Abbruch wegen UEs

In Bezug auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zusätzliche Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs dargelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Operationalisierung als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente herangezogen.

Diesbezüglich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Im Detail liegen für die spezifischen UEs „Schüttelfrost (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)“ sowie „Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie vor. Hinsichtlich der spezifischen UEs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)“ und „Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vor.

In der Gesamtschau der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein Nachteil der Daratumumab-Dreifachkombination im Vergleich zur Zweifachkombination Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegen aus der Studie MAIA Daten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich der Mortalität liegt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Daratumumab-Dreifachkombination vor.

Im Bereich der Morbidität zeigt sich ein Vorteil unter Therapie mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte Schmerz und Dyspnoe. Insbesondere der Vorteil in Bezug auf den Endpunkt Schmerz wird als klinisch relevanter Vorteil gewertet. In Bezug auf den Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS lässt sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen mit hinreichender Sicherheit ableiten.

In der Kategorie Lebensqualität ergeben sich Vorteile in Bezug auf die körperliche Funktion und die soziale Funktion.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor in dem Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). In Bezug auf schwerwiegende UEs und Abbrüchen wegen UEs (Abbruch ≥ 1 Komponente) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

In der Gesamtschau stehen sich Vorteile in der Symptomatik und der Lebensqualität Nachteilen in den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) gegenüber. Die Nachteile hinsichtlich der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) werden als moderate Nachteile gewertet. Die nachteiligen Effekte stellen vorliegend nicht die positiven, relevanten Effekte insbesondere im Symptom Schmerz in Frage.

Insgesamt wird somit für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie MAIA.

Relevante Unsicherheiten bestehen insbesondere in Bezug auf die eingeschlossene Patientenpopulation. In die Studie eingeschlossen sind auch Patienten, welche auf Basis aktueller Empfehlungen einer autologen Stammzelltransplantation zugeführt werden würden. Da die Größe der Effekte in den patientenrelevanten Endpunkten beim Vergleich zwischen der Gesamtpopulation und der post hoc definierten Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ jeweils sehr ähnlich sind, wird die Nutzenbewertung auf Basis der Ergebnisse zur Gesamtpopulation vollzogen.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Weiterhin trägt dazu für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei, dass die Messungen für einen relevanten Anteil an Patienten unvollständig sind.

Die genannten Unsicherheiten führen dazu, dass insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Daratumumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid 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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Der pharmazeutische Unternehmer stellte Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MAIA vor, in welcher Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen wird.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt kein Vor- oder Nachteil vor. In Bezug auf die Krankheitssymptomatik liegt insbesondere ein Vorteil zu dem Symptom Schmerzen und darüber hinaus hinsichtlich des Symptoms Dyspnoe vor. Vornehmlich in Bezug auf den Endpunkt Schmerzen wird der Vorteil als klinisch relevant erachtet. Vorteile bestehen auch im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche Funktion und soziale Funktion). Im Bereich der Nebenwirkungen liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor.

Aufgrund der fehlenden Verblindung und zum Teil unvollständigen Messungen wird die Verzerrung abgesehen von den Endpunkten Mortalität und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als hoch eingestuft. Relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ergeben sich insbesondere daraus, dass in der Gesamtpopulation Patienten enthalten sind, welche für eine ASZT nach aktuellen Kriterien geeignet sind.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

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 Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer berechnet neben den Patienten, welche für eine ASZT nicht infrage kommen, auch jene, welche für eine ASZT infrage kommen, und gleicht diese Daten mit der Anzahl an Ersttransplantationen im Deutschen Stammzellregister ab. Da diese in einer ähnlichen Größenordnung liegen, ist anzunehmen, dass auch die Anzahl der Patienten, welche nicht für eine ASZT geeignet sind, in einer plausiblen Größenordnung liegen, auch wenn die Herleitung der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex® (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplen Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und 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: 15. Juli 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße 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)².

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Daratumumab	28-Tage-Zyklus: Woche 1 – 8: alle 7 Tage, Woche 9 – 24: alle 14 Tage; ab Woche 25: alle 28 Tage	13	1 – 4	23
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Dexamethason ³	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28 - Tage Zyklus (als Prämedikation an den Tagen der Daratumumab-Gabe	13	0 – 3	29
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	42-Tage-Zyklus: Woche 1 – 6: 1x alle 7 Tage, Woche 7 - 54: 1x alle 21 Tage; ab Woche 55 alle 28 Tage	8,7	2 – 6	21,4
Bortezomib	2 x innerhalb von 7 Tagen in den Wochen 1, 2, 4, 5 des ersten 42-Tage-Zyklus Anschließend je Zyklus: 1x alle 7 Tage in den Wochen 1, 2, 4, 5	8,7	Zyklus 1: 8 anschließend: 4	38,8
Melphalan	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 2 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	3	26,1
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				

³ An den Tagen der DARZALEX-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr
Bortezomib	42-Tage-Zyklus: Zyklen 1 – 4 jeweils 8 Anwendungen; Zyklen 5 – 9 jeweils 4 Anwendungen	8,7	4 – 8	50,8
Melphalan	Tag 1 – 4 der 42- Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 der 42- Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Induktion				
Bortezomib	an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21- Tage-Zyklus	8	4	32
Lenalidomid	Tag 1 – 14 eines 21- Tage-Zyklus	8	14	112
Dexamethason	An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	8	8	64
Folgebehandlung				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28- Tage-Zyklus	7	21	147
Dexamethason	an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28- Tage-Zyklus	7	4	28
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Tag 1 – 42 eines 42- Tage-Zyklus	8,7	42	365
Melphalan	Tag 1 – 4 eines 42- Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 eines 42- Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28- Tage-Zyklus	13	21	273

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Dexamethason	Tage 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab	16 mg/kg = 1.232 mg	1.232 mg	1 x 1.800 mg	23	23 x 1.800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	40 mg	29	29 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	1 x 1.800 mg	22	22 x 1.800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	38,8	38,8 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m ²	17,1 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m ²	114 mg	2 x 50 mg + 1 x 20 mg	26,1	52,2 x 50 mg + 26,1 x 20 mg
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m ²	17,1 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m ²	114 mg	2 x 50 mg + 1 x 20 mg	34,8	69,6 x 50 mg + 34,8 x 20 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Induktion					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	112	112 x 25 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64	64 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Folgebehandlung					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	147	147 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	28	28 x 40 mg
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	200mg	200mg	4 x 50 mg	365	1.460 x 50 mg
Melphalan	0,25 mg/kg	19,25 mg	10 x 2 mg	34,8	348 x 2 mg
Prednison	2 mg/kg	154mg	3 x 50 mg	34,8	104,4 x 50 mg
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg

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.

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 1.800 mg	1 ILO	6.145,56 €	1,77 €	356,77 €	5.787,02 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8.080,51 €	1,77 €	472,83 €	7.605,91 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason 40 mg ⁴	50 TAB	183,02 €	1,77 €	0,00 €	181,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib	1 PIJ	1.116,94 €	1,77 €	53,85 €	1061,32 €
Daratumumab 1.800 mg	1 ILO	6.145,56 €	1,77 €	356,77 €	5.787,02 €
Dexamethason 40 mg ⁴	50 TAB	183,02 €	1,77 €	0,00 €	181,25 €
Dexamethason 20 mg ⁴	50 TAB	115,62 €	1,77 €	0,00 €	113,85 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8.080,51 €	1,77 €	472,83 €	7.605,91 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	158,65 €	1,77 €	72,45 €	84,43 €
Prednison 20 mg ⁴	100 TAB	28,28 €	1,77 €	1,42 €	25,09 €
Prednison 50 mg ⁴	50 TAB	66,07 €	1,77 €	4,49 €	59,81 €
Thalidomid 50 mg	28 HKP	500,64 €	1,77 €	28,75 €	470,12 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2020

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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB 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.

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)							
Dexamethason 40 mg i.v. ⁴	1 x 40 mg ILO	27,27 €	1,77 €	1,34 €	24,16 €	23	555,68 €
Paracetamol 500 – 1.000 mg ⁴	20 x 500 mg TAB	1,46 €	0,07 €	0,06 €	1,33 €	23	1,53 € – 3,10 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,15 €	1,77 €	1,92 €	14,46 €	23	133,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)							
Dexamethason 20 mg i.v. ⁴	5 x 4 mg ILO	13,63 €	1,77 €	0,23 €	11,63 €	22	255,86 €
Paracetamol 500 – 1.000 mg ⁴	20 x 500 mg TAB	1,46 €	0,07 €	0,06 €	1,33 €	22	1,46 € – 2,93 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,15 €	1,77 €	1,92 €	14,46 €	22	127,25 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. 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, 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Februar 2020 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. Mai 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Juni 2020 statt.

Mit Schreiben vom 23. Juni 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. Juli 2020 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 28. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30.06.2020; 14.07.2020; 21.07.2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken