

# 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 geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason)**

Vom 20. August 2020

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	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 .....	6
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten .....	12
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>19</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>19</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

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 20. Januar 2020 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 14. Februar 2020, 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 (Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid 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](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Daratumumab nicht abgestellt.

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

## **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, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation 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 geeignet sind

- eine Induktionstherapie bestehend aus:  
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation

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.

---

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

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. Explizit für die Induktionsbehandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid. Darüber hinaus sind zur Behandlung des multiplen Myeloms die Chemotherapeutika Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan und Vincristin, das Immunstimulanz Interferon alfa-2b sowie die Glucocorticoide Dexamethason, Prednisolon und Prednison zugelassen.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind als nicht-medikamentöse Behandlungen die autologe und die allogene Stammzelltransplantation zu berücksichtigen.

zu 3. Es liegt kein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V) vor.

Über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V liegt ein Beschluss vom 18.10.2018 vor:

- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms

Es liegt ein Beschluss vom 19.01.2017 über die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 23. Februar 2018) - Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind, vor:

- Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom
- Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie

zu 4. Aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom kann entnommen werden, dass Patienten vorab der autologen Stammzelltransplantation standardmäßig mit einer Induktionstherapie behandelt werden. Für diese geht dabei eine einhellige Empfehlung für eine Dreifachkombination hervor, welche die beiden Wirkstoffe Bortezomib und Dexamethason beinhaltet. Diesbezügliche Dreifachkombinationen für die Induktionstherapie sind Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason, Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason sowie Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Hinsichtlich des Zulassungsstatus der jeweiligen Arzneimittel ist einzig die Dreifachkombination aus Bortezomib mit Thalidomid und Dexamethason zugelassen. Die Dreifachkombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Ebenso ist Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation

geeignet sind, nicht zugelassen. Für die Dreifachkombination bestehen aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der European Medicines Agency (EMA) zu Lenalidomid (Revlimid®) zur Behandlung des neu diagnostiziertem multiplen Myeloms festgestellt, dass für Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, die für eine dementsprechende Zulassung vorgelegte Evidenz keine Schlussfolgerung weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie erlaubt hat.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 18. Oktober 2018 die Expertengruppen Off-Label mit der Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung der Kombinationstherapien Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms beauftragt.

Vor diesem Hintergrund besteht eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Für die Induktionstherapie wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes bestimmt. Im Rahmen einer klinischen Studie stellen folgende Kombinationstherapien grundsätzlich gleichermaßen geeignete Komparatoren dar: Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason.

Die zugelassene Zweifachkombination aus Bortezomib und Dexamethason wird aufgrund der einhelligen Empfehlung für eine Dreifachkombination in der Induktionstherapie nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Der Induktionstherapie folgt eine Hochdosistherapie mit Melphalan mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Die Hochdosistherapie mit dem Wirkstoff Melphalan stellt gemäß vorliegender Evidenz den diesbezüglichen Standard dar.

Eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation konnte bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

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

- eine Induktionstherapie bestehend aus:  
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation.
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:  
Lenalidomid

Da die Erhaltungstherapie nicht Teil der Zulassungserweiterung ist, wird die Phase der Erhaltungstherapie nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet.

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 Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der randomisierten kontrollierten Studie CASSIOPEIA vorgelegt. Die Studie CASSIOPEIA besteht aus zwei Teilen.

Innerhalb des Teils 1 wird eine Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und gefolgt von einer Konsolidierungstherapie durchgeführt. Die Induktionstherapie besteht im Kontrollarm aus 4 Zyklen Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd). Im Vergleichsarm werden als Induktionstherapie 4 Zyklen Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) gegeben. Nach Stammzellmobilisation, Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation wird in beiden Armen eine Konsolidierungstherapie mit jeweils 2 weiteren Zyklen des Therapieregimes, welches bereits in der Induktionsphase gegeben wurde, durchgeführt.

In Teil 2 der Studie erfolgt die Erhaltungsphase. Diesbezüglich werden die Patienten nach Abschluss der Konsolidierung in Teil 1 erneut in 2 Studienarme randomisiert. Dabei erfolgt eine Stratifizierung nach Art der Induktionstherapie (D-VTd vs. VTd) und Tiefe des Ansprechens nach Induktions- und Konsolidierungstherapie. Im Prüfarm erfolgt eine Erhaltungsstherapie mit Daratumumab, im Kontrollarm schließt sich eine Beobachtungsphase ohne weitere Behandlung an.

Der pharmazeutische Unternehmer stellte die Ergebnisse zweier Datenschnitte dar.

Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der randomisierten kontrollierten Studie CASSIOPEIA vorgelegt. Die Studie CASSIOPEIA besteht aus zwei Teilen.

Innerhalb des Teils 1 wird eine Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und gefolgt von einer Konsolidierungstherapie durchgeführt. Die Induktionstherapie besteht im Kontrollarm aus 4 Zyklen Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd). Im Vergleichsarm werden als Induktionstherapie 4 Zyklen Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) gegeben. Nach Stammzellmobilisation, Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation wird in beiden Armen eine Konsolidierungstherapie mit jeweils 2 weiteren Zyklen des Therapieregimes, welches bereits in der Induktionsphase gegeben wurde, durchgeführt. Eine im Anschluss an eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführte Konsolidierungstherapie wird im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Leitlinien nicht als Standard gesehen. Insgesamt wird in Teil 1 der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch als hinreichend umgesetzt gesehen.

In Teil 2 der Studie erfolgt die Erhaltungsphase. Diesbezüglich werden die Patienten nach Abschluss der Konsolidierung in Teil 1 erneut in 2 Studienarme randomisiert. Dabei erfolgt eine Stratifizierung nach Art der Induktionstherapie (D-VTd vs. VTd) und Tiefe des Ansprechens nach Induktions- und Konsolidierungstherapie. Im Prüfarm erfolgt eine Erhaltungsstherapie mit Daratumumab, im Kontrollarm schließt sich eine Beobachtungsphase ohne weitere Behandlung an. Demzufolge wird im Prüfarm mit Daratumumab ein Arzneimittel angewendet, welches für die Erhaltungsstherapie keine Zulassung aufweist. Das im Vergleichsarm durchgeführte beobachtende Abwarten stellt nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Therapiesituation eine Untertherapie dar und

entspricht nicht dem Therapiestandard und vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungsphase bestimmten Lenalidomid.

Die Zulassung des neuen Anwendungsgebietes von Daratumumab bezieht sich ausschließlich auf die Induktionsphase vor der autologen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom sowie auf die anschließende Konsolidierungsphase. Die Erhaltungsphase ist nicht Teil der Zulassungserweiterung. Demgemäß wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich Teil 1 der Studie betrachtet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat 2 Datenschnitte vorgelegt. Die Auswertung dieser Datenschnitte beruht auf der Randomisierung für Teil 1 der Studie. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben besteht für beide Datenschnitte das Problem, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patienten bereits über einen längeren Zeitraum mit einer nicht adäquaten Erhaltungstherapie behandelt wurde. Somit bleibt unklar, wie sich das Gesamtüberleben unter einer leitliniengerechten Erhaltungstherapie entwickelt hätte. Damit ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unsicher. Durch die Re-Randomisierung für Teil 2 ist jedoch anzunehmen, dass die Ergebnisse durch die Erhaltungstherapie nicht zum Vor- oder Nachteil des Prüf- oder Kontrollarms aus Teil 1 führen. Die Erhebung der Daten zu den weiteren Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen war überdies bereits vor Beginn der Erhaltungsphase abgeschlossen. Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen können die vorgelegten Daten zu Teil 1 der Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Insgesamt verbleiben jedoch bedingt durch den Übergang in die Erhaltungsphase Unsicherheiten hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie CASSIOPEIA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen Daten des 1. und 2. Datenschnittes vor. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts betrug die mediane Beobachtungszeit im Verum-Arm im Median 8,8 Monate und im Kontrollarm 18,9 Monate. Zum 2. Datenschnitt lag eine mediane Beobachtungszeit von 29,3 Monaten im Verum-Arm und von 29,2 Monaten im Kontrollarm vor.

Zum Zeitpunkt beider Datenschnitte zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) gegenüber Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) (1. Datenschnitt: Hazard Ratio (HR): 0,43; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,23; 0,80]; p-Wert = 0,007; 2. Datenschnitt HR: 0,52; [95 %-KI: 0,33; 0,85]. In beiden Armen ist zu diesen Zeitpunkten nur eine geringe Anzahl an Ereignissen eingetreten (1. Datenschnitt: n = 14 (2,6 %) vs. n = 32 (5,9 %); 2. Datenschnitt: n = 26 (4,8 %) vs. n = 48 (8,9 %)).

Es zeigt sich in der Studie somit ein deutlich positiver Effekt unter der Daratumumab-Vierfachkombination D-VTd. Hinsichtlich der Ergebnisse zu dem Endpunkt bestehen beschriebene Unsicherheiten, bedingt durch den Übergang der Patienten in die Erhaltungsphase.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Der Endpunkt progressionsfreie Überleben ab der 1. Randomisierung ist in der Studie CASSIOPEIA 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 sowohl zum 1. als auch zum 2. Datenschnitt vor. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes hatten unter

Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason 83 Patienten (15,3 %) ein Ereignis erlitten gegenüber 151 Patienten (27,9 %) unter Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (HR: 0,49; [95 %-KI: 0,38; 0,65;  $p < 0,0001$ ).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ 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 in der Studie CASSIOPEIA anhand der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte erhoben. Daten wurden bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT bzw. maximal bis zur 2. Randomisierung für Teil 2 der Studie erhoben.

Hinsichtlich der Symptomskala „Schmerzen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Daratumumab-Vierfachkombination. In den weiteren Symptomskalen („Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Diarrhö“) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Kontrollarm.

Im Bereich der Symptomatik liegt somit ein Vorteil in Bezug auf den Endpunkt „Schmerzen“ vor.

### *Gesundheitszustand*

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie CASSIOPEIA mittels EQ-5D VAS (Visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions) erhoben. Daten wurden bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT bzw. maximal bis zur 2. Randomisierung für Teil 2 der Studie erhoben. 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 Analysen der standardisierten Mittelwertsdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte erhoben. Daten wurden bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT bzw. maximal bis zur 2. Randomisierung für Teil 2 der Studie erhoben.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Funktionsskala „globaler Gesundheitsstatus“ zugunsten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber der Dreifachkombination Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason. In den weiteren Funktionsskalen („körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „emotionale Funktion“, „kognitive Funktion“ und „soziale Funktion“) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich somit ein Vorteil in Bezug auf die Skala „globaler Gesundheitsstatus“.

### 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 (D-VTd: 535 Patienten (99,8 %); VTd: 536 Patienten (99,6 %)).

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

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

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

In Bezug auf den Endpunkt schwere unerwünschte UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Kontrollarm vor.

#### *Abbruch wegen UEs*

In Bezug auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Insgesamt liegen in der Kategorie Nebenwirkungen somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Daratumumab-Vierfachkombination vor.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason gegenüber der Dreifachkombination Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason liegen Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie CASSIOPEIA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Zulassungserweiterung umfasst ausschließlich die Induktions- und Konsolidierungsphase, nicht jedoch eine Erhaltungstherapie. Demgemäß werden nur die Ergebnisse von Teil 1 der Studie betrachtet.

Bereits zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes ist ein relevanter Anteil an Patienten in die Erhaltungstherapie (Teil 2) übergegangen, welche in beiden Armen nicht dem Versorgungsstandard entspricht. Zwar wird davon ausgegangen, dass diese die Ergebnisse zwischen den beiden Studienarmen nicht verzerrt und darüber hinaus Ergebnisse zum

Gesamtüberleben erst zu einem späteren Zeitpunkt durch eine Erhaltungstherapie beeinflusst werden, dennoch bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben. Die Erhebung der anderen Endpunkte wurde hingegen vor Übertritt in Teil 2 der Studie abgeschlossen.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich sowohl zum Zeitpunkt des 1. als auch des 2. Datenschnittes ein statistisch signifikanter, deutlich positiver Effekt zugunsten der Daratumumab-Vierfachkombination. Es ist jedoch einschränkend zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Datenschnitte nur eine geringe Anzahl von Ereignissen vorliegt. Darüber hinaus bestehen die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf den Übergang in die Erhaltungsphase.

In Bezug auf die Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Daratumumab-Kombinationstherapie hinsichtlich der Krankheitssymptomatik in der Skala „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30. Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich in dem Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt ein Vorteil für die Daratumumab-Vierfachkombination in der Funktionsskala „globaler Gesundheitsstatus“ der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten schwerwiegende UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Abbruch wegen UEs.

Insgesamt liegt somit ein deutlich positiver Effekt unter der Daratumumab-Vierfachkombination hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Aufgrund der dargelegten Unsicherheiten kann dieser in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifiziert werden. Darüber hinaus zeigen sich unter der Daratumumab-Kombinationstherapie Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität.

In der Gesamtschau wird somit für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in der Behandlung (Induktion- und Konsolidierung) erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Es bestehen relevante Unsicherheiten dahingehend, dass die Datenschnitte zu einem Zeitpunkt erhoben worden sind, bei dem angenommen wird, dass bereits alle Patienten in die Erhaltungsphase eingetreten sind, in welcher eine nicht dem Versorgungsstandard entsprechende Erhaltungstherapie angewendet wird. Zwar wird davon ausgegangen, dass bedingt durch die erfolgte Rerandomisierung dies nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse der beiden Studienarme führt und zudem Effekte einer Erhaltungstherapie erst zu einem späteren Zeitpunkt zu erwarten sind, dennoch verbleiben relevante Unsicherheiten in der Interpretation der Studienergebnisse.

Weitere Unsicherheiten bestehen zudem in Bezug auf die durchgeführte Konsolidierungstherapie. Gemäß Leitlinien wird eine im Anschluss an eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführte Konsolidierungstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Standard angesehen.

Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen wird insgesamt die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

#### **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 Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Daratumumab weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

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

- eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,

Der pharmazeutische Unternehmer stellte Ergebnisse der RCT CASSIOPEIA vor. In Teil 1 der Studie wird das Regime Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) mit dem Regime Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) in der Induktions- und Konsolidierungsphase verglichen. In Teil 2 der Studie schließt sich nach Re-Randomisierung der Patienten aus Teil 1 eine Erhaltungsphase aus Daratumumab oder beobachtendem Abwarten an.

Die Zulassung umfasst nur die Induktions- und Konsolidierungsphase, nicht hingegen die Erhaltungsphase. Demgemäß kann Teil 1 der Studie ungeachtet der nicht dem Versorgungsstandard entsprechenden Erhaltungsphase in Teil 2 der Studie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Zwar ist davon auszugehen, dass zur Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt bereits alle Patienten in die Erhaltungsphase übergegangen sind. Jedoch wird angenommen, dass zum einen durch die Re-Randomisierung kein verzerrender Effekt zwischen den beiden Behandlungsarmen auftritt, und zum anderen, dass insgesamt Effekte auf das Gesamtüberleben durch die Erhaltungsphase erst deutlich später auftreten. Es verbleiben jedoch relevante Unsicherheiten in der Bewertung.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich deutlich positiver Effekt unter der Daratumumab-Kombinationstherapie D-VTd. Bedingt durch die deutlichen Unsicherheiten kann dieser in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.

In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil für D-VTd in Bezug auf das Symptom „Schmerzen“ vor. Kein Unterschied wird in Bezug auf den Gesundheitszustand festgestellt.

Hinsichtlich der Kategorie Lebensqualität zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-VTd.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegt kein Unterschied hinsichtlich schwerwiegenden UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs vor.

Insgesamt liegen somit Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Bedingt durch die beschriebenen relevanten Unsicherheiten kann das Ausmaß des Vorteils im Gesamtüberleben nicht quantifiziert werden.

In der Gesamtschau liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

## **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. Die Herleitung ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

Jedoch lässt sich durch den vom pharmazeutische Unternehmer durchgeführten Abgleich zwischen der berechneten Anzahl an Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, und den im Deutschen Register für Stammzelltransplantation erfassten durchgeführten Transplantationen feststellen, dass die Patientenzahl in einer plausiblen Größenordnung liegt.

### **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](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 den 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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

---

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab	28-Tage-Zyklus: Woche 1 – 8: alle 7 Tage, Woche 9 - 16: alle 14 Tage	4	Zyklus 1 – 2: 4 Zyklus 3 – 4: 2	12
Bortezomib	an Tag 1, 4, 8 und 11 eines 28-Tage- Zyklus	4	4	16
Thalidomid	Tag 1 – 28 eines 28- Tage-Zyklus	4	28	112
Dexamethason <sup>3</sup>	Zyklus 1 – 2: Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23	2	4	8
	Zyklus 3 – 4: Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16,	2	4	8
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation				
	einmalig			
Konsolidierung				
Daratumumab	28-Tage- Zyklus: Woche 1 – 8: alle 14 Tage	2	2	4
Bortezomib	an Tag 1, 4, 8 und 11 eines 28-Tage- Zyklus	2	4	8
Thalidomid	Tag 1 – 28 eines 28- Tage-Zyklus	2	28	56

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Dexamethason <sup>3</sup>	1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28-Tageszyklus	2	4	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Induktionstherapie: Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes <sup>a</sup>				
Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason				
Bortezomib	an Tag 1, 4, 8 und 11 eines 28-Tage-Zyklus	4 – 6	4	16 – 24
Thalidomid	Tag 1 – 28 eines 28 - Tage-Zyklus	4 – 6	28	112 – 168
Dexamethason	Tag 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 und 11 eines 28-Tage-Zyklus	4 – 6	8	32 – 48
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation				
	einmalig			
<p><sup>a</sup> Neben der aufgeführten Kombinationstherapie Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTD) stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCD) einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Induktionstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.</p>				

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	12	12 x 1.800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16	16 x 2,5 mg
Thalidomid	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	112	224 x 50 mg
Dexamethason <sup>3</sup>	Zyklen 1 – 2 und Zyklen 3-4 Tag 1 – 2: 40 mg	40 mg	1 x 40 mg	Zyklen 1 – 2: 8 Zyklen 3 – 4: 2	10 x 40 mg
Dexamethason <sup>3</sup>	Zyklen 3 – 4 Tag 8, 9, 15, 16: 20 mg	20 mg	1 x 20 mg	6	6 x 20 mg
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				
Konsolidierung					
Daratumumab	16 mg/kg = 1.232 mg	1.232 mg	1 x 1.800 mg	4	4 x 1.800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,5mg	1 x 2,5 mg	8	8 x 2,5 mg
Thalidomid	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	56	112 x 50 mg
Dexamethason <sup>3</sup>	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	8	8 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes <sup>a</sup>					
Bortezomib, Thalidomid Dexamethason					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16 – 24	16 – 24 x 2,5 mg
Thalidomid	Zyklus 1: 50 mg an Tag 1-14, 100	50 – 200 mg	1 x 50 mg bis 4 x 50 mg	112 – 168	378 – 602 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	mg an Tag 15-28; Zyklus 2-6: 200 mg				
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	32 – 48	32 – 48 x 40 mg
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				
<sup>a</sup> Neben der aufgeführten Kombinationstherapie Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTD) stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCD) einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Induktionstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.					

#### 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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab 1800 mg	1 ILO	6145,56 €	1,77 €	356,77 €	5787,02 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1116,94 €	1,77 €	53,85 €	1.061,32 €
Thalidomid 50 mg	28 HKP	500,64 €	1,77 €	28,75 €	470,12 €
Dexamethason 40 mg <sup>4</sup>	10 TAB	44,86 €	1,77 €	0,00 €	43,09 €

<sup>4</sup> Festbetrag



Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason 20 mg <sup>4</sup>	20 TAB	52,46 €	1,77 €	0,00 €	50,69 €
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation <sup>5</sup>					Kosten: 15.987,95 € + 3.182,87 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1116,94 €	1,77 €	53,85 €	1.061,32 €
Thalidomid 50 mg	28 HKP	500,64 €	1,77 €	28,75 €	470,12 €
Dexamethason 40 mg <sup>4</sup>	50 TAB	183,02 €	1,77 €	0,00 €	181,25 €
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation <sup>5</sup>					Kosten: 15.987,95 € + 3.182,87 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; ILO = Infusionslösung; 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

<sup>5</sup> DRG A15D + A42C Basisentgelte; Stand: Juli 2020 (Quelle: <https://www.drg-research-group.de/index.php>)

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 Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason)							
Dexamethason 40 mg i.v. (Zyklen 1 – 2, Zyklen 3 – 4 Tag 1 – 2) <sup>4</sup>	1 x 40 mg ILO	27,27 €	1,77 €	1,28 €	24,22 €	10	242,20 €
Dexamethason 20 mg i.v. (Zyklen 3 – 4, Tag 8,9, 15,16; zyklen 5 – 6) <sup>4</sup>	5 x 4 mg ILO	13,63 €	1,77 €	0,23 €	11,63 €	6	69,78 €
Paracetamol 500 – 1.000 mg <sup>4</sup>	20 x 500 mg TAB	1,46 €	0,07 €	0,06 €	1,33 €	16	1,33 € – 2,66 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,15 €	1,77 €	1,92 €	14,46 €	16	101,22 €
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 1 Nummer 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