

Tragende Gründe

**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**

**Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom,
mind. 1 Vorthherapie, Kombination mit Daratumumab und
Dexamethason)**

Vom 15. Juli 2021

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 Carfilzomib (Kyprolis) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4	Therapiekosten	15
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf	26

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 Carfilzomib (Kyprolis) wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 17. Dezember 2020 hat Carfilzomib 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.

Carfilzomib 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 Carfilzomib mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Carfilzomib

Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13. Januar 2021, 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 Carfilzomib mit dem neuen Anwendungsgebiet (in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben) eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Carfilzomib 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 Carfilzomib 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 Carfilzomib (Kyprolis) gemäß Fachinformation

Carfilzomib ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

Carfilzomib ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und 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 neben Carfilzomib Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Carmustin, Vincristin, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Ixazomib, Panobinostat, Belantamab Mafodotin, Selinexor, Daratumumab, Elotuzumab und Isatuximab.

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

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016
- Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
- Carfilzomib – Beschluss vom 15. Februar 2018
- Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018
- Pomalidomid – Beschluss vom 5. Dezember 2019
- Elotuzumab – Beschluss vom 2. April 2020
- Belantamab Mafodotin: Beschluss vom 4. März 2021

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

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß Zulassungsstatus und Leitlinien stellt die Behandlung von Personen, welche bereits eine Vortherapie erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Lenalidomid, Elotuzumab und Daratumumab ab.

Lenalidomid, Bortezomib und Carfilzomib werden in Kombination mit Dexamethason angewendet, Bortezomib kann auch in der Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin eingesetzt werden.

Laut Zulassung werden darüber hinaus in der zweiten Therapielinie Carfilzomib ebenso wie Elotuzumab, Ixazomib und Daratumumab zusammen mit den Kombinationspartnern Lenalidomid und Dexamethason eingesetzt. Für Daratumumab ist in dieser Therapiesituation darüber hinaus die Kombination mit Bortezomib und Dexamethason möglich.

Für Carfilzomib wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason festgestellt.

In der Nutzenbewertung zu Daratumumab wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber

Lenalidomid plus Dexamethason und für die Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen; der Beschluss ist bis zum 1. Oktober 2021 befristet.

Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason festgestellt.

Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin, d.h. auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien dagegen nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Personen mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. Mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 wurde für diese Kombinationstherapie kein Zusatznutzen gegenüber Bortezomib und Dexamethason festgestellt. Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 6. Juli 2017 festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Personen mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom nach mindestens einer Vortherapie gegenüber Lenalidomid und Dexamethason vorliegt, dieser jedoch nicht quantifizierbar ist. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses wurde bis zum 1. August 2021 befristet, da die finalen Analysen mit für die Nutzenbewertung belastbaren Daten zum Gesamtüberleben und zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten noch ausstehen. Daher wird auch diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Weiterhin ist die Kombinationstherapie aus Isatuximab, Carfilzomib und Dexamethason für die Behandlungssituation nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie zugelassen; diese Kombinationstherapien befinden sich derzeit im Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA. Für diese sehr neue Therapieoption kann der klinische Stellenwert derzeit noch nicht abschließend bewertet werden, weshalb sie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie Belantamab Mafodotin und Selinexor sind nach Zulassungsstatus und Evidenz erst nach mindestens zwei bzw. vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Kombinationen werden nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die Kombinationen von Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib mit Dexamethason oder Lenalidomid mit Dexamethason oder Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Dexamethason oder Daratumumab mit Lenalidomid und

Dexamethason oder Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason 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 Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason wie folgt bewertet:

Für Carfilzomib ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie CANDOR vorgelegt.

CANDOR ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason verglichen wird. Die relativen Therapieeffekte bilden die Hinzunahme von Daratumumab zur Therapie mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ab. In die derzeit noch laufende Studie, die im Juni 2017 startete, wurden erwachsene Patienten mit einem nach der letzten Behandlung rezidierten oder progressiven multiplen Myelom eingeschlossen, welche bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten hatten. Unter bestimmten Bedingungen war der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach einer vorangegangenen Therapie mit Carfilzomib oder Daratumumab erlaubt. Ebenso war der Einschluss von Patienten mit einer Refraktärität gegenüber einer vorherigen Therapie mit Lenalidomid oder einem Proteasominhibitor (ausgenommen Carfilzomib) erlaubt.

Weiterhin sollten die Patientinnen zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 vorweisen.

Die 466 eingeschlossenen Patienten wurden 2:1 in den Interventionsarm (Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason; N = 312) und in den Vergleichsarm (Carfilzomib + Dexamethason; N = 154) randomisiert, wobei nach Krankheitsstadium (Internationales Staging-System (ISS)-Stadium 1 oder 2 vs. 3), nach vorheriger Therapie mit einem Proteasominhibitor (ja vs. nein), nach Anzahl vorheriger Therapielinien (1 vs. ≥ 2) und nach vorheriger Therapie mit einem Anti-CD38-Antikörper (ja vs. nein) stratifiziert wurde.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte für maximal 4 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder der Patientenentscheidung, erfolgen.

CANDOR wird in 102 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurden der 1. und 2. Datenschnitt vom 14. Juli 2019 bzw. 15. Juni 2020 vorgelegt. Der 1. Datenschnitt entspricht der nach ca. 188 PFS-Ereignissen geplanten Analyse, der 2. Datenschnitt entspricht der ca. 36 Monate nach Einschluss des letzten Patienten geplanten Analyse des Gesamtüberlebens. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 15. Juni 2020 herangezogen.

Eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens ist ca. 48 Monate nach Einschluss des letzten Patienten geplant. Der finale Datenschnitt ist nach etwa 230 Todesfällen oder 58 Monate nach Einschluss des letzten Patienten vorgesehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie CANDOR als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason und Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason. In der Studie CANDOR liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben eine geringe Anzahl an Ereignissen vor, finale Analysen stehen aus.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung zum Endpunkt Gesamtüberleben eine Meta-Analyse über die Studien CANDOR und CASTOR vorgelegt. In der Studie CASTOR wurde die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason mit einer Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason verglichen. Vor dem Hintergrund, dass in der Studie CASTOR die relevante Intervention nicht untersucht wurde, wird die im Dossier vorgelegte Meta-Analyse in der Dossierbewertung des IQWiG als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt. Dieser Einschätzung folgend wird die entsprechende Meta-Analyse vom G-BA nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere Meta-Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben über die Studien CANDOR und ASPIRE vorgelegt. In der Studie ASPIRE wurde die Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit einer Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason verglichen. Bezüglich der Meta-Analyse über die Studien CANDOR und ASPIRE ist zu berücksichtigen, dass die Studie ASPIRE in der Meta-Analyse ein Gewicht von ca. 85 % ausmacht und somit gegenüber der Studie CANDOR hinsichtlich der Gewichtung stark überwiegt. Zudem geht aus den im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten hervor, dass in den Studien CANDOR und ASPIRE voneinander abweichende Studienpopulationen untersucht wurden. Diesbezüglich ist laut klinischen Experten insbesondere relevant, dass zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ASPIRE die Patienten im Rahmen der vorangegangenen Erstlinientherapie andere Therapien als zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie CANDOR erhalten hatten. Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegte Meta-Analyse wird somit ebenfalls nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS stellt den primären Endpunkt der Studie CANDOR dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache. Unter Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason ist das PFS im Vergleich zu Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.

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.

Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Das verlängerte PFS unter Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason war in der Studie CANDOR nicht mit einem relevanten Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden, da in beiden Kategorien jeweils in nur einer Skala ein positiver Effekt von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason vorlag.

Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie CANDOR umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). Um etwaige Auswirkungen einer mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren bestimmte Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren bestimmten Progresses erforderlich.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie CANDOR mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren bestimmte Progression mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist.

Inwieweit sich das vorliegend unter Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik wird in der Studie CANDOR mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Multiple Myelom EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Für EORTC QLQ-C30 und –MY20 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung (definiert als Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) sowie stetige Auswertungen (Analysen von Mittelwertunterschieden) vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Responderanalysen zu EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 unter Verwendung einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite vorgelegt.

Vom G-BA werden in der vorliegenden Bewertung die im Dossier vorgelegten Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Anhand dieser Auswertungen zeigt sich bei keinem der Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Hinsichtlich der Symptomatik liegen somit weder positive noch negative Effekte von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert und stetige Auswertungen (Analysen von Mittelwertunterschieden) vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Responderanalysen unter Verwendung einer Responseschwelle von ≥ 15 Punkten vorgelegt.

Die der Herleitung der Minimal Important Difference (MID) für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. 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 zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Hierbei zeigt sich für das Responsekriterium von ≥ 7 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für die Responsekriterien von ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkten zeigt sich jeweils ein Effekt zugunsten von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason. Diesbezüglich sind für das Ergebnis zum Responsekriterium von ≥ 10 Punkten Unsicherheiten angesichts breiter Intervallgrenzen des 95 % - Konfidenzintervalls des Effektschätzers zu berücksichtigen.

Fazit bezüglich Symptomatik und Gesundheitszustand

Bei der Interpretation der Ergebnisse zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand sind relevante Unsicherheiten zu berücksichtigen, welche aus der Tatsache resultieren, dass aufgrund der fehlender Verblindung, dem hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Personen sowie der im Studienverlauf stark abnehmenden und zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Rückläufe ($> 10\%$) in der Studie CANDOR von einem hohen

Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte auszugehen ist. Zudem zeigt sich bei lediglich einem Endpunkt ein positiver Effekt, wobei für eines der Responsekriterien zudem Unsicherheiten angesichts breiter Grenzen des Konfidenzintervalls des Effektschätzers zu berücksichtigen sind. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird vor diesem Hintergrund für Symptomatik bzw. Gesundheitszustand insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CANDOR mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Multiple Myelom EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Für EORTC QLQ-C30 und –MY20 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung (definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) sowie stetige Auswertungen (Analysen von Mittelwertunterschieden) vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Responderanalysen zu EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 unter Verwendung einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite vorgelegt.

Vom G-BA werden in der vorliegenden Bewertung die im Dossier vorgelegten Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Anhand dieser Auswertungen zeigen sich für die erhobenen Endpunkte mit nur einer Ausnahme keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt „Soziale Funktion“ liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason vor.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind relevante Unsicherheiten zu berücksichtigen, welche aus der Tatsache resultieren, dass aufgrund der fehlenden Verblindung, dem hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Personen sowie der im Studienverlauf stark abnehmenden und zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Rückläufe (> 10 %) in der Studie CANDOR von einem hohen Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte auszugehen ist. Zudem zeigt sich bei lediglich einem einzigen Endpunkt ein positiver Effekt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird vor diesem Hintergrund für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Erhebung der aller Endpunkte der Kategorie UE erfolgt bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung Auswertungen zur Odds Ratio, zum relativen Risiko (RR) sowie zur absoluten Risikoreduktion vor, jedoch keine Auswertungen zum Hazard Ratio (HR). In der Dossierbewertung des IQWiG werden die vorgelegten Analysen aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen nicht herangezogen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Auswertungen zum Hazard Ratio vorgelegt. Anhand dieser Auswertungen zeigte sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE (hinsichtlich des Abbruchs mindestens einer Komponente) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Spezifische UE

Es ergibt sich für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason hinsichtlich des spezifischen UE Diarrhö (PT) sowie des spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Thrombozytopenie (PT). Für das spezifische schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason.

Für das spezifische UE Infusionsbedingte Reaktionen legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung verschiedene Operationalisierungen vor. Jedoch fehlen für alle vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen genaue Angaben zur Operationalisierung. Zudem fielen zwischen den einzelnen Operationalisierungen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Ereignisraten auf. Die diesbezüglichen Unsicherheiten konnten auch im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung nicht hinreichend durch den pharmazeutischen Unternehmer ausgeräumt werden. Für keine der vorgelegten Operationalisierungen zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen liegen daher verwertbare Daten vor.

Vor diesem Hintergrund ist bezüglich der spezifischen unerwünschten Ereignisse somit einschränkend zu berücksichtigen, dass auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussagen zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen getroffen werden können.

Eine weitere Limitation bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich hinsichtlich der in der Studie CANDOR auftretenden Kardiotoxizität. Diesbezüglich zeigen sich in CANDOR in beiden Studienarmen hohe Raten. Wie auch aus den im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten hervorgeht, ist davon auszugehen, dass diese durch die mit Carfilzomib assoziierte Kardiotoxizität bedingt sind. Angesichts des in CANDOR untersuchten Vergleichs von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason können keine vergleichenden Aussagen gegenüber einer Carfilzomib-freien Therapieoption getroffen werden. Wenngleich durch die Hinzunahme von Daratumumab zu Carfilzomib und Dexamethason nicht von einer Steigerung der Kardiotoxizität gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason auszugehen ist, ist die mit Carfilzomib assoziierte Kardiotoxizität laut klinischen Experten auch in der Dreifachkombination mit Daratumumab und Dexamethason insbesondere hinsichtlich der Wahl alternativer Therapieoptionen als relevant einzuordnen.

Die Interpretierbarkeit der vorliegenden Daten zu der unter Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason auftretenden Kardiotoxizität ist somit angesichts der beschriebenen Limitationen eingeschränkt.

In der Gesamtschau zeigen sich bei den Nebenwirkungen hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE zwei negative und ein positiver Effekt von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason. Es ist einschränkend zu berücksichtigen, dass auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussagen zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen getroffen werden können. Weiterhin ist die Interpretierbarkeit der vorliegenden Daten zu der unter Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason auftretenden Kardiotoxizität eingeschränkt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason liegen aus der offenen, randomisierten kontrollierten Studie CANDOR Ergebnisse im Vergleich zu Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied. Finale Analysen aus der Studie CANDOR zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20) und hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) keine relevanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason und einer Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20) ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ebenfalls keine relevanten Unterschiede.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE zwei negative und ein positiver Effekt von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason. Es ist einschränkend zu berücksichtigen, dass auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussagen zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen getroffen werden können und die Interpretierbarkeit der vorliegenden Daten zu der unter Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason auftretenden Kardiotoxizität limitiert ist.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Carfilzomib ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason [...] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.“

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

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse aus der offenen, randomisierten kontrollierten Studie CANDOR vor, in der Carfilzomib plus Daratumumab und Dexamethason mit Carfilzomib plus Dexamethason verglichen wird.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

In der Kategorie Morbidität (Symptomatik und allgemeiner Gesundheitszustand) zeigen sich in der Gesamtbetrachtung keine relevanten Unterschiede.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich in der Gesamtbetrachtung keine relevanten Unterschiede.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich im Detail bei den spezifischen UE zwei negative und ein positiver Effekt. Aussagen zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen können nicht getroffen werden. Die Interpretierbarkeit der Daten zur Kardiotoxizität ist limitiert.

In der Gesamtschau stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus den Erstbeschlüssen zu Carfilzomib (15. Februar 2018, 19. Januar 2017 und 2. Juni 2016) sowie weiterer Beschlüsse zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie (Ixazomib (6. Juli 2017) und Elotuzumab (1. Dezember 2016)) zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kyprolis (Wirkstoff: Carfilzomib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. März 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Carfilzomib soll durch in der Therapie von Personen mit multiplen Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

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

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (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.

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

Für die Kostenberechnung wird in den Kombinationstherapien mit Daratumumab und Dexamethason an den Tagen der intravenösen Daratumumab-Infusion davon ausgegangen, dass die Dexamethason-Dosis i.v. als Prämedikation vor der Infusion gegeben wird und an den anderen Tagen die Dexamethason-Gabe oral erfolgen kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	6	78
Daratumumab	Zyklus 1- 2: Tag 1, 8, 15, 22; ² Zyklus: 3-6: alle 14 Tage; ab Zyklus 7: alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 13 <u>Folgejahr:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-2: 4 Zyklus: 3-6: 2 ab Zyklus 7: 1 <u>Folgejahr:</u> 1	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13
Dexamethason	an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1-2: 3 Zyklus: 3-6: 5 ab Zyklus 7: 6 <u>Folgejahr:</u> 6	<u>1. Jahr:</u> 68 <u>Folgejahr:</u> 78
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	<u>1. -12. Zyklus</u> 6 <u>ab 13. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 76 <u>Folgejahr</u> 52
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				

² In Zyklus 1 wird die Dosis aufgeteilt auf jeweils 8 mg/kg an den Tagen 1 und 2. (Fachinformation zu Kyprolis®, Stand: April 2021)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	6	78
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	8	104
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1- 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12 <u>ab 5. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 84 <u>Folgejahr</u> 52
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24: alle 14 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
	ab Woche 25: alle 28 Tage			
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. Jahr:</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7) <u>Folgejahr:</u> 3	<u>1. Jahr:</u> 29 <u>Folgejahr:</u> 39
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahr:</u> 13
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib- Zyklen	8 Zyklen	6 (Zyklus 1-3) 7 (Zyklus 4 - 8)	<u>1. Jahr:</u> 53

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>Zyklus 1:</u> 20 mg/m ² an Tag 1 und 2 <u>danach</u> 56 mg/m ²	38 mg - 106,4 mg	1 x 30 mg + 1 x 10 mg 1 x 60 mg + 1 x 30 mg + 2 x 10 mg	78	<u>1. Jahr</u> 76 x 60 mg + 78 x 30 mg + 154 x 10 mg <u>Folgejahr</u> 78 x 60 mg + 78 x 30 mg + 156 x 10 mg
Daratumumab	16 mg/kg = 1.232 mg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr</u> 23 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 69 x 400 mg + 23 x 100 mg <u>Folgejahr</u> 39 x 400 mg + 13 x 100 mg
Dexamethason	an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16: 20 mg an Tag 22: 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg – 1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 68 <u>Folgejahr</u> 78	<u>1. Jahr</u> 57 x 20 mg + 11 x 40 mg <u>Folgejahr</u> 65 x 20 mg + 13 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 27 mg/m ²	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg <u>danach</u> 51,3 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76 <u>Folgejahr</u> 52	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg <u>Folgejahr</u> 52 x 60 mg
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
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg <u>danach</u> 106,4 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg +	78	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg <u>Folgejahr</u>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 30 mg + 1 x 60 mg		156 x 10 mg + 78 x 30 mg + 78 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 x 20mg
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg +
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m ²	57 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg	8	8 x 50 mg + 8 x 20 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16 - 32	16 - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 – 64 x 20 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 84 <u>Folgejahr:</u> 52	<u>1. Jahr</u> 84 x 40 mg <u>Folgejahr</u> 52 x 40 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	770 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 60 x 400 mg <u>Folgejahr</u> 52 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1.-2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8,15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>1.-2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8,15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8,22</u> 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52	<u>1. Jahr</u> 30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg <u>Folgejahr</u> 26 x 8 mg + 26 x 20 mg + 26 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 23	<u>1. Jahr:</u> 69 x 400 mg + 23 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
				<u>Folgejahr:</u> 13	<u>Folgejahr:</u> 39 x 400 mg + 13 x 100 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29 <u>Folgejahr:</u> 39	<u>1. Jahr</u> 29 x 40 mg <u>Folgejahr</u> 39 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahr:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 63 x 400 mg + 21 x 100 mg <u>Folgejahr:</u> 39 x 400 mg + 13 x 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 x 20 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 (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Carfilzomib 10 mg	1 PIJ	222,08 €	1,77 €	11,68 €	208,63 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Carfilzomib 30 mg	1 PIJ	644,12 €	1,77 €	35,05 €	607,30 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIJ	1 277,20 €	1,77 €	70,10 €	1 205,33 €
Daratumumab 100 mg	1 IFK	467,46 €	1,77 €	0,00 €	465,69 €
Daratumumab 400 mg	1 IFK	1 827,29 €	1,77 €	0,00 €	1 825,52 €
Dexamethason 20 mg ⁴	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €
Dexamethason 40 mg ⁴	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0,00 €	185,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1 039,39 €	1,77 €	48,80 €	988,82 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIJ	222,08 €	1,77 €	11,68 €	208,63 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIJ	644,12 €	1,77 €	35,05 €	607,30 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIJ	1 277,20 €	1,77 €	70,10 €	1 205,33 €
Daratumumab 100 mg	1 IFK	467,46 €	1,77 €	0,00 €	465,69 €
Daratumumab 400 mg	1 IFK	1 827,29 €	1,77 €	0,00 €	1 825,52 €
Dexamethason 8 mg ⁴	100 TAB	123,13 €	1,77 €	8,87 €	112,49 €
Dexamethason 20 mg ⁴	10 TAB	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €
Dexamethason 20 mg ⁴	20 TAB	53,81 €	1,77 €	0,00 €	52,04 €
Dexamethason 20 mg ⁴	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €
Dexamethason 40 mg ⁴	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0,00 €	185,99 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	772,58 €	1,77 €	42,16 €	728,65 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1 903,13 €	1,77 €	105,41 €	1 795,95 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,64 €	1,77 €	85,68 €	1 470,19 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8 289,49 €	1,77 €	472,83 €	7 814,89 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates ; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tab: 15. Juni 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

⁴ Festbetrag

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁵	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: <i>Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason</i>					
Prämedikation⁶					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,65 € ⁴ 10 x 4 mg	14,44 € [1,77 €; 0,44 €]	7,22 €	<u>1. Jahr</u> 21 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 151,62 € <u>Folgejahr</u> 93,86 €
Dexamethason 40 mg, i.v.	16,65 € ⁴ 10 x 4 mg	14,44 € [1,77 €; 0,44 €]	14,44 €	<u>1. Jahr</u> 2 <u>Folgejahr</u> 0	<u>1. Jahr</u> 28,88 €
Paracetamol ⁹ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 1,56 € - 2,23 €
	1,06 € ⁷ 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €	<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 0,88 € - 1,26 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € (1,77 €; 1,92 €)	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 23 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 137,36 € <u>Folgejahr</u> 77,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Prämedikation⁸					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,11 € ⁴ 10 x 8 mg	17,62 € (1,77 €; 0,72 €)	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u>	<u>1. Jahr</u> 52,86 € <u>Folgejahr</u>

⁵ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

⁶ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juli 2020)

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

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

⁸ Laut Fachinformation zu Empliciti® (Stand: Dezember 2020)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁵	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patient / Jahr
				26	45,81 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € (1,77 €; 1,92 €)	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 179,16 € <u>Folgejahr</u> 155,27 €
Famotidin 20 mg, oral	19,91 € ⁴ 100 x 20 mg	17,44 € (1,77 €; 0,70 €)	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 5,23 € <u>Folgejahr</u> 4,53 €
Paracetamol ⁹ 500 - 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 20 x 500 mg 1,06 € ⁷ 10 x 1000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € - 0,10 €	<u>1. Jahr</u> 30 <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 2,04 € - 2,91 €- <u>Folgejahr</u> 1,77 €- <u>2,52 €</u>
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
<i>Prämedikation⁶</i>					
Dexamethason 40 mg, i.v.	16,65 € ⁴ 10 x 4 mg	14,44 € [1,77 €; 0,44 €]	14,44 €	<u>1. Jahr</u> 23 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 332,12 € <u>Folgejahr</u> 187,72 €
Paracetamol ⁹ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 20 x 500 mg 1,06 € ⁷ 10 x 1000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € - 0,10 €	<u>1. Jahr</u> 23 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 1,56 € - 2,23 € <u>Folgejahr</u> 0,88 €- 1,26 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € (1,77 €; 1,92 €)	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 23 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 137,36 € <u>Folgejahr</u> 77,64 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
<i>Prämedikation⁶</i>					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,65 € ⁴ 10 x 4 mg	14,44 € [1,77 €; 0,44 €]	7,22 €	<u>1. Jahr</u> 21 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 151,62 € <u>Folgejahr</u> 93,86 €
Paracetamol ⁹ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 20 x 500 mg 1,06 € ⁷ 10 x 1000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € - 0,10 €	<u>1. Jahr</u> 21 <u>Folgejahr</u> 13 <u>1. Jahr</u>	<u>1. Jahr</u> 1,43 € - 2,04 € <u>Folgejahr</u>

⁹ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁵	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patient / Jahr
				21 <u>Folgejahr</u> 13	0,88 €- 1,26 €-
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € (1,77 €; 1,92 €)	5,97 €	1. Jahr 21 <u>Folgejahr</u> 13	1. Jahr 125,41€ <u>Folgejahr</u> 77,64 €

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁰. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Carfilzomib Daratumumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹¹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹²	1	89,50 €	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carfilzomib Daratumumab Lenalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹¹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper	1	5,90 €	5,90 €

¹⁰ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf)

[011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf)

¹¹ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹² Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patient / Jahr
	(GOP 32614)			
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹²	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. Bürokratiekostenermittlung

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 8. Oktober 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 13. Januar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Carfilzomib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Januar 2021 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 Carfilzomib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Mai 2021 statt.

Mit Schreiben vom 25. Mai 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung (hier nur, wenn tatsächlich in SN vorgelegte Aspekte nachbewertet wurden: von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten) beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 22. Juni 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Mai 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. Juni 2021 29. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken