

# 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  
Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische  
Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit  
Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason)

Vom 20. Januar 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>	<b>3</b>
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	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	13
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	13
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>21</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 (Darzalex) wurde am 01. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

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 21. Juni 2021 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 20. Juli 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 Daratumumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.01.2022):**

- Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

---

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

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden

#### 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. Zur Behandlung einer Leichtketten-Amyloidose liegen abgesehen von Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason keine Arzneimittelzulassungen vor.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich eine autologe Stammzelltransplantation für geeignete Patienten in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse zu Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Demnach liegt Evidenz auf Basis von drei systematischen Reviews vor. Aus diesen Übersichtsarbeiten geht hervor, dass Bortezomib bzw. Bortezomib-basierte Regime Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose darstellen. In den Empfehlungen internationaler Leitlinien werden verschiedene Bortezomib-, Lenalidomid- oder Melphalan- basierte Therapieregime empfohlen, wobei grundsätzlich zwischen einer Eignung der Patientinnen und Patienten für eine autologe Stammzelltransplantation differenziert wird.

Die in den schriftlichen Äußerungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften

genannten Therapieoptionen richten sich in erster Linie nach patientenindividuellen Kriterien, einschließlich Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden. Genannt werden dabei insbesondere der Grad von Herz- und Niereninsuffizienz sowie das Vorliegen einer Amyloid-bedingten Polyneuropathie. Diesbezüglich wird empfohlen Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Polyneuropathien nicht mit Bortezomib zu behandeln.

Zusammengenommen werden in Leitlinien und den vorliegenden schriftlichen Äußerungen von AkdÄ und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, folgende Kombinationstherapien als Therapieoptionen genannt, deren Auswahl insbesondere unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden zu treffen ist. Hierzu zählen:

- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason
- Bortezomib ± Dexamethason
- Bortezomib + Melphalan + Dexamethason
- Lenalidomid + Cyclophosphamid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Melphalan + Dexamethason
- Lenalidomid + Melphalan + Dexamethason.

Bei Ansprechen auf diese initiale Behandlung (Induktionstherapie) wird in den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfohlen, bei geeigneten Patientinnen und Patienten eine Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) anzuschließen. Insbesondere in Abhängigkeit des initialen Plasmazellanteils im Knochenmark kann jedoch auch eine sofortige Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT (d.h. ohne vorherige Induktion) angezeigt sein. Entsprechend sollten Patientinnen und Patienten, für die zu einem späteren Zeitpunkt eine ASZT grundsätzlich in Betracht kommen kann, keine Melphalan-basierte Induktionstherapie erhalten.

Für die Behandlung der Leichtketten-(AL-) Amyloidose sind jedoch wie unter zu 1. dargelegt keine Arzneimittel zugelassen. Insgesamt lässt sich daher im vorliegenden Anwendungsgebiet feststellen, dass eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht und dass nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse keine Therapieoptionen allen anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen ist. Vielmehr erfolgt die Therapieentscheidung anhand der genannten patientenindividuellen Kriterien. Vor diesem Hintergrund legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands Komorbidität und Organschäden als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet fest. Zu berücksichtigen sind hierbei die Wirkstoffkombinationen und Interventionen, die entsprechend der obenstehenden Begründung diskutiert werden.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

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 in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason wie folgt bewertet:

#### Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

a2) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die eine andere Therapie als Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

#### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ANDROMEDA vorgelegt, in der Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose), die mindestens ein von der AL-Amyloidose betroffenes Organ und einen ECOG PS von maximal zwei aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit auffälligen kardiovaskulären Zuständen wie z. B. einer Herzinsuffizienz im New-York-Heart-Association (NYHA)-Stadium IIIb oder IV sowie einer geplanten autologen Stammzelltransplantation (ASZT) innerhalb der ersten 6 Zyklen der Behandlung waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Auch Patientinnen und Patienten mit sensorischer peripherer Neuropathie vom Grad 2 oder schmerzhafter peripherer Neuropathie vom Grad 1 waren von der Teilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 388 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Daratumumab + VCd (N = 195) oder mit VCd (N = 193) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach kardialem Stadium (Mayo-Stadium I vs. II vs. IIIa), nach Ländern, die typischerweise eine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten (Liste A: ja vs. Liste B: nein) und Nierenfunktionsstatus (Kreatinin-Clearance: < 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min).

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten in den ersten sechs 28-Tage Zyklen Daratumumab in Kombination mit VCd und ab Zyklus sieben Daratumumab als Monotherapie bis maximal Zyklus 24. Die Behandlung im Vergleichsarm erfolgte mit maximal sechs 28-Tage-Zyklen VCd. Die Behandlung mit Daratumumab + VCd erfolgte subkutan entsprechend der Fachinformation. Die Behandlung mit VCd im Vergleichsarm entsprach der Gabe von VCd im Interventionsarm.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Folgetherapie, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Folgetherapien inklusive einer Therapie mit Daratumumab waren ohne Einschränkung erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie ANDROMEDA war das komplette hämatologische Ansprechen (CHR). Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der präspezifizierte Datenschnitt vom 14. Februar 2020 herangezogen. Weitere Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen aus. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben ist nach Eintreten von 156 Ereignissen geplant.

#### Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Diese sind neben Allgemeinzustand auch vorhandene Komorbidität und Organschäden der Patientinnen und Patienten. Entsprechend werden in Leitlinien bzw. den schriftlichen Äußerungen von AkdÄ und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Behandlungsregime, einschließlich einer Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation, unter Berücksichtigung dieser Faktoren empfohlen. In der Studie ANDROMEDA wurde im Vergleichsarm ausschließlich VCd eingesetzt. Eine Studie zum Vergleich gegenüber mehreren Behandlungsoptionen liegt nicht vor.

Gemäß Fachinformation von Bortezomib sollten Patientinnen und Patienten mit vorbestehender, schwerer Neuropathie nur nach vorheriger sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Bortezomib behandelt werden. Diesbezüglich waren Patientinnen und Patienten mit sensorischer peripherer Neuropathie vom Grad 2 oder schmerzhafter peripherer Neuropathie vom Grad 1 von der Teilnahme an der Studie ANDROMEDA ausgeschlossen. Weiterhin umfasst die Studienpopulation der ANDROMEDA überwiegend Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Zudem waren Patientinnen und Patienten mit auffälligen kardiovaskulären Zuständen, für die vornehmlich Bortezomib basierte Zweifachkombinationen in Betracht kommen, ausgeschlossen. Somit wird davon ausgegangen, dass für die Studienpopulation der ANDROMEDA zum einen Bortezomib generell als Therapieoption infrage kommt und zum anderen die Dreifachkombination VCd für den Großteil der Studienpopulation die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Auch der Stellenwert einer Melphalan-basierten Therapie in der Studienpopulation der ANDROMEDA wird insgesamt als gering angesehen, da in die Studie überwiegend Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen wurden, für die grundsätzlich eine ASZT infrage käme und für die somit eine Melphalan-basierte Therapie in der Erstlinie nicht angezeigt ist. Gleiches gilt für Lenalidomid-haltige Therapieregime, die nicht bei einer Herzbeteiligung der AL-Amyloidose empfohlen werden bzw. gemäß Fachinformation bei Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden sind. Dies trifft auf 71 % respektive 32 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ANDROMEDA zu.

Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich daraus, dass die Studie ANDROMEDA auch in Ländern durchgeführt wird, die typischerweise keine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten. Insgesamt 24 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurden in solchen Ländern eingeschlossen. Für diese Patientinnen und Patienten ist unklar, wie viele hiervon für eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT als

patientenindividuelle Therapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage gekommen wären.

Insgesamt wird trotz verbleibender Unsicherheiten VCd für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als ausreichende Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden angesehen. Anhand der Studie sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für die Patientengruppe, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, möglich. Eine Aufteilung der vom Anwendungsgebiet umfassten Population in Patienten, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a1) und Patienten, für die eine andere Therapie als VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a2) ist daher sachgerecht.

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit VCd hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist somit nicht belegt.

##### Morbidität

###### *schwere Organschädigung*

Der Endpunkt schwere Organschädigung ist operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- klinische Manifestation des Herzversagens, definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems, oder einer intraaortalen Ballonpumpe
- klinische Manifestation des Nierenversagens, definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)

Der Endpunkt schwere Organschädigung wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevant angesehen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd. Das Ausmaß des Effekts wird vor dem Hintergrund der geringen Ereignisraten (0,5 % vs. 3,6 %) als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet.

###### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Die Symptomatik der Patienten wird in der Studie ANDROMEDA mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.



Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um  $\geq 10$  Punkte und  $\geq 15$  % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor.

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen um  $\geq 10$  Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd für die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe. Bei den weiteren Symptomskalen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

*Symptomatik (Einzelitems des EORTC QLQ Ovarian Cancer 28 (OV28), Multiple Myeloma 20 (MY20) und Prostate Cancer 25 (PR25))*

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier über Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 hinaus Ergebnisse zu den Einzelitems Kribbeln an Händen und Füßen des EORTC QLQ-MY20, Völlegefühl im Magen/Bauch des EORTC QLQ-OV28 und Schwellung der Beine oder Knöchel des EORTC QLQ-PR25 vor.

Gemäß den Autoren ist die Verwendung von Einzelitems als Item-Liste nur in Verbindung mit dem EORTC QLQ-C30 und einem bereits validierten Zusatzmodul vorgesehen, nicht jedoch, wie in der Studie ANDROMEDA erfolgt, allein in Verbindung mit dem EORTC QLQ-C30. Die Einzelitems werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Symptomatik liegt in der Skala Dyspnoe ein einzelner Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd vor. Der Vorteil in der Skala Dyspnoe stützt das Ergebnis zum Endpunkt schwere Organschädigung.

*Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen mit einer Veränderung um  $\geq 7$ ,  $\geq 10$  und  $\geq 15$  Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 5. November 2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für die EQ-5D VAS hat der G-BA in der vorliegenden Indikation Responseschwellen von  $\geq 7$  und  $\geq 10$  Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier  $\geq 15$  Punkte), als auch Responderanalysen mit einer Responseschwelle von  $\geq 7$  und  $\geq 10$  Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Es zeigt sich in allen drei Responderanalysen ( $\geq 7$ ,  $\geq 10$  und  $\geq 15$  Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen für Daratumumab in Kombination mit VCd gegenüber VCd vor, der sich aus dem Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung ergibt und durch den Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird.

### Lebensqualität

#### *EORTC QLQ-C30*

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie ANDROEMDA zum einen anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30.

Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd für die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion. Bei den weiteren Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

#### *Short Form-36 Health Survey (SF-36)*

Weitere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie ANDROMEDA mittels des Fragebogens SF-36 erhoben. Der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) werden getrennt betrachtet.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 5. November 2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für den SF-36 hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von  $\geq 5$  Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier  $\geq 10,05$  Punkte für den PCS bzw.  $\geq 10,80$  Punkte für den MCS), als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von  $\geq 5$  Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Es zeigen sich in den Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung weder bei Betrachtung der Responseschwelle von  $\geq 5$  Punkten noch bei Betrachtung der Responseschwelle von 15 % statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; sowohl für den PCS als auch für den MCS.

In der Gesamtbetrachtung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für den MCS und den PCS des SF-36 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den Ergebnissen zum EORTC QLQ-C30 liegt lediglich in der Skala emotionale Funktion ein einzelner Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd vor. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sind bewertungsrelevante Unsicherheiten zu berücksichtigen, die aus den breiten Intervallgrenzen des 95 % - Konfidenzintervalls des Effektschätzers und den sich im Studienverlauf zwischen den Behandlungsarmen ergebenden Unterschieden in den Erhebungsabständen der patientenberichteten Endpunkte resultieren. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird vor diesem Hintergrund für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Nahezu alle Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Spezifische UE*

Im Detail zeigt sich im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil Daratumumab in Kombination mit VCd bezüglich des Endpunkts Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE); ein statistisch signifikanter Vorteil liegt hingegen für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE) vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE).

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason liegen aus der Studie ANDROMEDA Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der noch laufenden Studie wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason mit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen.

Trotz verbleibender Unsicherheiten wird VCd für die Studienpopulation der Studie ANDROMEDA als ausreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden) angesehen. Anhand der Studie sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für die Patientengruppe, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, möglich.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in dieser Patientengruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich auf Basis der vorliegenden Daten insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE).

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse steht dem Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird, kein Nachteil gegenüber. Im Ergebnis stellt der G-BA für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason zur Behandlung der neu diagnostizierten systemischen Leichtketten-(AL-) Amyloidose, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen geringen Zusatznutzen fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Hinsichtlich des Endpunkts schwere Organschädigung ergeben sich bewertungsrelevante Unsicherheiten aus den geringen Ereignisraten.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung als hoch eingestuft.

Übergreifende Limitationen ergeben sich aufgrund der Unsicherheit des, wenn auch geringen Anteils von Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA, für die potentiell eine andere Therapie als VCd die patientenindividuell am besten geeignete Therapie dargestellt hätte.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

#### a2) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die eine andere Therapie als Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Für die Teilpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die eine andere Therapie als Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können anhand der ANDROMEDA Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse mit einem Vergleich gegenüber VCd vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine verwertbaren Angaben vor.

Ein Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ist für Teilpopulation a2) somit nicht belegt.

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

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Daratumumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die vorliegende Bewertung aus der Studie ANDROMEDA zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben zur Patientenpopulation a1) sind aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts wenig aussagekräftig. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie ANDROMEDA, die auch der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vorgelegt werden müssen, werden laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers für Dezember 2024 erwartet.

Vor dem Hintergrund, dass weitere klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie ANDROMEDA in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. März 2025 als angemessen erachtet.

##### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier zu Patientengruppe a1) die erwarteten Ergebnisse der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie insbesondere die Ergebnisse zum Endpunkt schwere Organschädigung und zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie ANDROMEDA vorgelegt werden.

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

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

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

#### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Darzalex mit dem Wirkstoff Daratumumab. Dieses

Arzneimittel wurde als Orphan Drug zugelassen, hatte jedoch bereits zuvor die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Darzalex ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten und gegenwärtig noch laufenden Phase-III-Studie ANDROMEDA vorgelegt, in der Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen wird.

Somit ergeben sich folgende Patientengruppen:

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

und

a2) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die eine andere Therapie als Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

#### Zu Patientengruppe a1)

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in dieser Patientengruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unsicherheiten verbleiben insbesondere aufgrund noch geringer Ereignisraten und des offenen Studiendesigns.

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

Die Feststellungen zu Patientengruppe a1) sind bis zum 1. März 2025 befristet.

#### Zu Patientengruppe a2)

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die eine andere Therapie als Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation ist somit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und 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).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar. Unsicherheiten ergeben sich insbesondere daraus, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass in den vom pharmazeutischen Unternehmer zur Berechnung herangezogenen Quellen zum Teil auch Patientinnen und Patienten mit anderen Formen der Amyloidose eingeschlossen wurden und dass der pharmazeutische Unternehmer in seiner Berechnung die von ihm ermittelte Inzidenzrate für Erwachsene auf die Gesamtbevölkerung überträgt (d.h. ohne Einschränkung auf Erwachsene).

In der Gesamtschau wird allerdings davon ausgegangen, dass die angegebene Spanne in einer weitgehend 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: 8. Dezember 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Leichtketten-(AL-) Amyloidose erfahrene Ärztinnen und Ärzte 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: 1. Januar 2022).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

### 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/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason				
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24: alle 14 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23  <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 23
Bortezomib	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
Cyclophosphamid	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22  28-Tage Zyklus	6 Zyklen	1. Jahr: 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6)	1. Jahr: 8 <sup>2</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand,	Patientenindividuell unterschiedlich			

<sup>2</sup> An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Komorbidität und Organschäden				

### 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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>3</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason					
Daratumumab	1800 mg	1800 mg	1 x 1800 mg	1. Jahr: 23	23 x 1800 mg
Bortezomib	1,30 mg/m <sup>2</sup> = 2,47 mg	2,47 mg	1 x 2,5 mg	24	24 x 2,5 mg
Cyclophosphamid	300 mg/m <sup>2</sup> = 570 mg	500 mg <sup>4</sup>	1 x 500 mg	24	24 x 500 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 8	<u>1. Jahr</u> 8 x 40 mg <sup>2</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand,	Patientenindividuell unterschiedlich				

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

<sup>4</sup> Gemäß Fachinformation von Daratumumab liegt die maximale Dosierung von Cyclophosphamid bei 500 mg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Komorbidität und Organschäden					

### 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 (Apothekenaufgabe-Preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Daratumumab 1800 mg	1 ILO	5 809,83 €	1,77 €	0,00 €	5 808,06 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1 039,63 €	1,77 €	48,80 €	989,06 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	82,22€	1,77 €	8,98 €	71,47 €
Dexamethason 40 mg <sup>5</sup>	10 TAB	46,26 €	1,77 €	0,00 €	44,49 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: TAB = Tabletten, ILO = Injektionslösung, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022

<sup>5</sup> Festbetrag

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung <sup>6</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason					
<b>Prämedikation<sup>7</sup></b>					
Dexamethason 40 mg <sup>2</sup>	81,55 € <sup>5</sup> 20 x 40 mg	79,78 € [1,77 €; 0,00 €]	3,99 €	<u>1. Jahr</u> 16	<u>1. Jahr</u> 63,82 €
Dexamethason 20 mg	32,38 € <sup>5</sup> 10 x 20 mg	30,61 € [1,77 €; 0,00 €]	3,06 €	<u>1. Jahr</u> 7	<u>1. Jahr</u> 21,43 €
Paracetamol <sup>8</sup> 500 – 1000 mg, oral	1,50 € <sup>9</sup> 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 € <sup>9</sup> 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,86 € 5 x 4 mg	15,19 € [1,77 €; 1,90 €]	6,08 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 139,75 €

Bei einer Therapie mit Daratumumab sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf

<sup>6</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

<sup>7</sup> Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juli 2021)

<sup>8</sup> Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

<sup>9</sup> 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 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>10</sup>. 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 / Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Daratumumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823)	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.

<sup>10</sup> „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/021-011l\\_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)

### 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 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 20. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Juli 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 Daratumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2021 statt.

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 11. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Dezember 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	15. Dezember 2021 5. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken