

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: Multiples Myelom,
mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und
Dexamethason)

Vom 3. Februar 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	21
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	23
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
2.4	Therapiekosten	25
3.	Bürokratiekostenermittlung	39
4.	Verfahrensablauf	39

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 folgende 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 1. 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 („[...] in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“) 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) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Daratumumab nicht abgestellt.

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

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

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 Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.02.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit Multiplen Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- b1) Erwachsene mit Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid 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

b2) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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. Neben Daratumumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:

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

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

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

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018
- Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021

- Isatuximab – Beschluss vom 4. November 2021

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

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.

Für die vorliegende Therapiesituation wird es auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz zu den jeweiligen relevanten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den folgenden Patientengruppen vorzunehmen:

a) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren

Gemäß Zulassungsstatus und zugrundeliegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits eine Vortherapie erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Lenalidomid, Elotuzumab und Daratumumab abgestellt.

Vor dem Hintergrund, dass die vorliegende Patientenpopulation eine Refraktärität gegenüber Lenalidomid aufweist, kommen Lenalidomid sowie Lenalidomid-haltige Kombinationstherapien nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen Bortezomib + Dexamethason und Bortezomib + Doxorubicin (pegyliert, liposomal) 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.

Für die Zweifach-Kombinationstherapie Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib + Dexamethason festgestellt. Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021), weshalb diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.

In der Nutzenbewertung zur Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib und Dexamethason ausgesprochen. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2022 befristet.

Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patientinnen und Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden. Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt ist, da sich keine relevanten Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten zeigten. Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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, die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, und Selinexor sowie die CAR-T-Zelltherapie Idecabtagen Vicleucel sind entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens zwei oder mehr vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Therapieoptionen werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Entsprechend der Empfehlung aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, die Kombinationen von Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Bortezomib mit Dexamethason,

Carfilzomib mit Dexamethason oder Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

und

b2) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Gemäß Zulassungsstatus und zugrunde liegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits zwei Vortherapien erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Ixazomib, Lenalidomid, Panobinostat und Pomalidomid abgestellt.

In der Nutzenbewertung zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason konnte mit Beschluss vom 17. März 2016 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, festgestellt werden. Für Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor, wurde mit Beschluss vom 16. Dezember 2021 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

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

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

Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021). Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Ebenfalls mit Beschluss vom 15. Februar 2018 wurde für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ausgesprochen.

In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason konnte mit Beschluss vom 6. Juli 2017 festgestellt werden, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach mindestens einer Vortherapie gegenüber Lenalidomid und Dexamethason vorliegt, dieser jedoch nicht quantifizierbar ist. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 6. Juli 2017 wurde bis zum 1. November 2021 befristet. Für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason erfolgt parallel zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Neubewertung nach Fristablauf. Daher wird auch diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt ist, da sich keine relevanten Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten zeigten. Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason hat der G-BA mit Beschluss vom 4. November 2021 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid + Dexamethason festgestellt. Da Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason eine recht neue Behandlungsoption darstellt, deren therapeutischer Stellenwert noch nicht abschließend beurteilt werden kann, wird diese Kombinationstherapie derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Auch bei Erwachsenen, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben, wird den Zweifachkombinationen aus Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert, liposomal), Bortezomib und Dexamethason, Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib und Dexamethason sowie Pomalidomid und Dexamethason aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Aus diesem Grund werden diese Optionen als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason sowie Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason sind bereits für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit nur einer vorhergehenden Therapielinie zugelassen. Den Nutzenbewertungen lagen jedoch Studien zugrunde, in welchen in beträchtlichem Ausmaß Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien eingeschlossen worden waren.

Demgemäß liegt auch für die vorliegende Indikation Studienevidenz vor. Somit werden diese Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe erachtet.

Die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, und Selinexor sowie die CAR-T-Zelltherapie Idecabtagen Vicleucel sind entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens drei bzw. vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens zwei Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Therapieoptionen werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Die Zulassung von Pomalidomid + Dexamethason sowie von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason ist auf Personen mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie eingeschränkt. Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Kombinationstherapien sieht der G-BA es daher als sachgerecht an, die Patientenpopulation nach dem Kriterium „Krankheitsprogression unter der letzten Therapie“ und „Krankheitsprogression nach der letzten Therapie“ zu differenzieren. Für die Patientengruppe mit Krankheitsprogression nach der letzten Therapie stellen Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. Für die Patientengruppe mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie stellen Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason und Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason weitere gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien 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

- a) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung der Patientenpopulation a) stellt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier die Ergebnisse des Interventionsarms der Phase III-Studie APOLLO für Erwachsene, die mit einer vorherigen Therapie behandelt wurden, sowie die Ergebnisse der Kohortenstudie MM-014 dar.

Bezüglich der Studienbeschreibung der APOLLO-Studie wird auf die unten stehenden Ausführungen zu Patientenpopulation b1) verwiesen. Erwachsene, die eine vorherige Therapie erhalten haben, mussten für den Einschluss in die APOLLO-Studie während oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss des Lenalidomid-haltigen Therapieregimes einen Progress aufweisen (Lenalidomid-refraktär).

In die Kohortenstudie MM-014 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit einer als auch mit zwei Vortherapien eingeschlossen. Dabei musste die vorangegangene Therapie ein Lenalidomid-haltiges Regime mit mindestens zwei aufeinanderfolgenden Zyklen enthalten. Für die Studie MM-014 stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Kohorte dar, in der die Erwachsenen eine Behandlung mit Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) erhalten haben. Von diesen hatten insgesamt 63 % eine Vortherapie.

In beiden Studien wurde D-Pd gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen. Pd ist für die vorliegende Patientenpopulation nicht zugelassen und stellt entsprechend keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Patientenpopulation a) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist ein Zusatznutzen für D-Pd nicht belegt.

b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b1) zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen Phase III-Studie APOLLO heran. In der Studie wurde Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen.

Die Studie wurde mit Erwachsenen durchgeführt, die mindestens eine vorherige Therapie, darunter sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Hierbei wurde ein refraktäres Multiples Myelom definiert als Nicht-Ansprechen auf die Therapie oder das Auftreten einer Krankheitsprogression innerhalb von 60 Tagen nach Ende der Therapie. Ein rezidiviertes Multiples Myelom war dagegen definiert als das Auftreten einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen Therapie, die eine erneute Therapie erfordert, ohne dass die Definition eines refraktären Multiplen Myeloms erfüllt ist.

Die Erwachsenen in der Studie waren im Mittel 66 Jahre alt. Von den eingeschlossenen Erwachsenen hatten 84 % zwei bis drei Vortherapien erhalten und 78 % bzw. 79 % waren refraktär gegenüber der letzten Therapie.

Es wurden insgesamt 304 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N= 151 D-Pd, N= 151 Pd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapien und International Staging System (ISS)-Stadium.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die Teilpopulation der Studie APOLLO vor, welche zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten und unter oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt hat. Für Erwachsene mit einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapie ist die in der Studie verwendete Vergleichstherapie Pd nicht zugelassen. Für die vorliegende Nutzenbewertung der Patientenpopulation b1) sind daher die Ergebnisse der Teilpopulation der APOLLO-Studie relevant, welche zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt hat.

Die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend dem final zugelassenen Anwendungsgebiet konnte erst nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und somit kurz vor Einreichung des Dossiers erfolgen, sodass der pharmazeutische Unternehmer die bewertungsrelevante Teilpopulation in seinem Dossier

nicht adäquat berücksichtigen konnte. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der APOLLO-Studie für die bewertungsrelevante Teilpopulation der Erwachsenen mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie ein. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die Behandlung in der APOLLO-Studie erfolgte in beiden Studienarmen in 28-Tage-Zyklen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einverständniserklärung. Nach Abbruch von Daratumumab oder von Pomalidomid + Dexamethason konnte die Behandlung mit den verbliebenen Komponenten der Kombinationstherapie fortgeführt werden.

Angaben zu Folgetherapien liegen nur für die Gesamtpopulation der APOLLO-Studie und auf Wirkstoffebene vor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer gegen das Multiple Myelom gerichteten Folgetherapie ist im Interventionsarm geringer als im Vergleichsarm (36,2 % versus 56 %). Die größten Unterschiede zeigten sich bezüglich einer Folgetherapie mit Daratumumab (2,1 % versus 33,3 %).

Die derzeit noch laufende Studie wird an 40 Zentren in Europa durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie ist das Progressionsfreie Überleben (PFS). Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die Morbidität und Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben.

Für die Nutzenbewertung sind zwei Datenschnitte verfügbar. Bei dem Datenschnitt vom 21.07.2020 handelt es sich um eine prä-spezifizierte Analyse, welche nach Eintreten von 188 Ereignissen im primären Endpunkt PFS geplant und bei Eintritt von 190 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde. Zu diesem Datenschnitt liegen zu allen patientenrelevanten Endpunkten Ergebnisse vor. Eine weitere nicht prä-spezifizierte Interimsanalyse erfolgte für die unerwünschten Ereignisse aufgrund des von der US Food and Drug Administration (FDA) geforderten 120-Tage Sicherheitsupdates (Datenschnitt vom 15.11.2020). Die finale Analyse des Gesamtüberlebens steht noch aus und ist nach Auftreten von 166 Todesfällen oder 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten vorgesehen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren nicht prä-spezifizierten Datenschnitt vom 19.08.2021 ein, welcher aufgrund einer Ergebnisdarstellung für den Kongress der „American Society of Hematology“ durchgeführt wurde. Da im vorliegenden Fall geeignete prä-spezifizierte oder von regulatorischen Behörden angeforderte Datenschnitte für die Beurteilung des Zusatznutzens vorliegen, wird der explorative, nicht-präspezifizierte Datenschnitt vom 19.08.2021 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Ergebnisse des Datenschnittes vom 21.07.2020 herangezogen. Die Bewertung der Endpunkte zu Nebenwirkungen basiert auf dem Datenschnitt vom 15.11.2020.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie APOLLO operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Überlebenszeit war im D-Pd-Arm nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war der primäre Endpunkt der APOLLO-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung bis zum Datum des Eintretens der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache. Die Krankheitsprogression wurde anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, festgestellt.

Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von D-Pd vor.

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 sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Zeit bis zur symptombegleiteten Progression

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier den Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression vor. Der Endpunkt wurde post hoc definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten von Tod oder einer Krankheitsprogression in zeitlicher Nähe zu mindestens einem seitens des pharmazeutischen Unternehmers als patientenrelevant definierten Symptoms. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten Symptome umfassten sowohl bestimmte unerwünschte Ereignisse (UE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch eine Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte erhoben über einzelne Items der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20. Die Erfassung der Krankheitsprogression erfolgte wie oben beschrieben anhand der IMWG-Kriterien. Als zeitliche Nähe zu einer Krankheitsprogression war ein Zeitraum von jeweils 30 Tagen vor und nach dem Eintreten des Progressionsereignisses definiert.

Grundsätzlich wird die Krankheitsprogression verbunden mit einer Symptomatik als patientenrelevant bewertet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte

Operationalisierung des Endpunktes wird jedoch als nicht geeignet erachtet, um eine symptomatische Krankheitsprogression adäquat zu erfassen. Zum einen hat der pharmazeutische Unternehmer die Methodik zur Auswahl der als patientenrelevant definierten Symptome nicht ausreichend begründet und es lagen auch keine prä-spezifizierten Kriterien für die Auswahl vor. Zum anderen ist eine zeitliche Nähe kein hinreichender Beleg für einen Zusammenhang zwischen Krankheitsprogression und Symptomauftreten, insbesondere da im vorliegenden Fall die Krankheitsprogression und das Auftreten der Symptome innerhalb eines relativ großen Zeitraumes von 60 Tagen auftreten konnten.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme verweist der pharmazeutische Unternehmer auf die im Statistical Analysis Report (SAR) hinterlegten Informationen. Diese als auch die weiteren Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind jedoch nicht geeignet, die oben ausgeführten Kritikpunkte an der zugrundeliegenden Operationalisierung und der nicht ausreichenden Begründung zur Auswahl der Symptome zu beheben.

Aufgrund der beschriebenen Gesichtspunkte wird der Endpunkt Zeit bis zur symptombegleiteten Progression nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in der APOLLO-Studie anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung und für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sowie um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite vor.

Die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik kann ein eigenes Therapieziel in der vorliegenden Indikation darstellen. Unter Berücksichtigung der vorgelegten Analysen ist jedoch festzustellen, dass in der Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Personen mit einer Verbesserung der Symptomatik in relevantem Umfang übersteigt. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Auswertungen für die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sowie um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie vor. In der Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Isatuximab in der Indikation Multiples Myelom wurden festgestellt, dass einer Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, aufgrund der Dauerhaftigkeit für die Patientinnen und Patienten eine höhere Relevanz zugesprochen wird als der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (Nutzenbewertung vom 16. August 2021 und Beschluss des G-BA vom 4. November 2021). Das Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab hat am

1. August 2021 begonnen. Aufgrund der zeitlichen Überschneidung mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung und des Beschlusses zu dem Wirkstoff Isatuximab, konnte seitens des pharmazeutischen Unternehmers die im vorliegenden Anwendungsgebiet festgestellte höhere Relevanz der Auswertung zur Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung im Dossier nicht berücksichtigt werden. Daher werden, angesichts der vorliegenden besonderen Fallkonstellation, die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen zu der Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung für die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen.

Die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung um das jeweilige Responsekriterium im Vergleich zum Studienbeginn, bei welcher das Responsekriterium in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt. Für die Nutzenbewertung stellt die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung, bei der Patientinnen und Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, als Non-Responder gewertet werden, die geeignete Operationalisierung dar.

Auch wenn sowohl die Operationalisierung zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung als patientenrelevant erachtet werden, wird letztere aufgrund der oben beschriebenen höheren Relevanz für die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt. Somit wird für den EORTC QLQ-C30 und das Zusatzmodul QLQ-MY20 die Auswertung zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.

Es zeigt sich für die Symptomskala Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-Pd.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der APOLLO-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung unter Einbeziehung der Responsekriterien ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte sowie 15 % der Skalenspannweite (0–100) vor.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Auswertungen für die Zeit bis zur (bestätigten) dauerhaften Verschlechterung für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie vor. Es wird auf die obigen Ausführungen zur Symptomatik verwiesen.

Bei Betrachtung der Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung zeigt sich für keines der Responsekriterien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der APOLLO-Studie anhand der Funktionskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 durchgeführt. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung und für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sowie um ≥ 15 % der Skalenspannweite vor.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen zur Symptomatik werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten herangezogen.

Für die Skala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 und die Skala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 liegen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von D-Pd vor.

In Subgruppenanalysen zeigt sich für die Skala soziale Funktion des QLQ-C30 ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-Pd vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 65 Jahre zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte zwischen den Behandlungsarmen. Zudem liegt für die Skala Körperbild des QLQ-MY20 für das Merkmal Geschlecht ein Beleg für eine Effektmodifikation vor. Für Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von D-Pd, wogegen für Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Da sich diese Effektmodifikationen nicht bei weiteren Endpunkten zeigen, wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente)

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Spezifische UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die spezifischen Preferred Terms (PT) Lymphopenie und febrile Neutropenie liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von D-Pd vor.

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Lymphopenie und febrile Neutropenie Nachteile für D-Pd.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (D-Pd) liegen aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie APOLLO Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der APOLLO-Studie wird D-Pd gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen. Pd ist ausschließlich für Personen mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie zugelassen. Daher bezieht sich die bewertungsrelevante Teilpopulation der APOLLO-Studie auf Erwachsene, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Für die patientenberichteten Endpunkte wird unter Berücksichtigung der Ausgangswerte zu Studienbeginn, der vorliegenden Responderanalysen und des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs die Auswertung für die Zeit bis Verschlechterung betrachtet. Da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird als eine erstmalige Verschlechterung, werden der vorliegenden Bewertung die Analysen der Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Symptomskala Fatigue des EORTC-QLQ-C30 ein Vorteil für D-Pd gegenüber Pd. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes erhoben mittels der EQ-5D VAS zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt für die Skalen emotionale Funktion und Zukunftsperspektive ein Vorteil von D-Pd gegenüber Pd vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Lymphopenie und febrile Neutropenie Nachteile für D-Pd.

Insgesamt zeigen sich somit Vorteile von D-Pd in einzelnen Skalen der Fragebögen zur patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung Erwachsener mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt

haben, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der laufenden, offenen, randomisierten Phase III-Studie APOLLO.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Unsicherheiten verbleiben, da zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung verfügbaren Datenschnitts verhältnismäßig wenig Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben aufgetreten sind.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft. Zudem liegen für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität abnehmende und stark differenzielle Rücklaufquoten vor.

Infolge der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung wird auch der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Wirkstoffkomponente) als hoch verzerrt eingestuft.

Zusammenfassend wird aufgrund der beschriebenen Unsicherheit auf Endpunktebene hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet.

b2) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b2) zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, offenen Phase III-Studie APOLLO heran. In der Studie wurde Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) gegenüber Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen.

Bezüglich der Studienbeschreibung der APOLLO-Studie wird auf die Ausführungen zu Patientenpopulation b1) verwiesen. Ein rezidiertes Multiples Myelom

(Krankheitsprogression nach der letzten Therapie) war definiert als das Auftreten einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen Therapie, die eine erneute Therapie erfordert, ohne dass die Definition eines refraktären Multiplen Myeloms erfüllt ist.

Die Zulassung von Pd bezieht sich ausschließlich auf Erwachsene mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie. Daher wurde Pd für Erwachsene mit einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Patientenpopulation b2) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist ein Zusatznutzen für D-Pd nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Daratumumab. Daratumumab wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: [...] für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit Multiplen Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

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

Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

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

Für diese Patientengruppen liegen Daten der Phase III-Studie APOLLO vor, in der Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (D-Pd) mit Pomalidomid + Dexamethason (Pd) verglichen wird. Die bewertungsrelevante Teilpopulation der APOLLO-Studie bezieht sich auf Erwachsene, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil für D-Pd in der Symptomskala Fatigue. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt für die Skalen emotionale Funktion und Zukunftsperspektive ein Vorteil von D-Pd vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Lymphopenie und febrile Neutropenie Nachteile für D-Pd.

Insgesamt stellt der G-BA für D-Pd gegenüber Pd einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.

b2) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- 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

Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

a) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie, darunter einen Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und 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 zur Ermittlung der Patientenzahlen ist jedoch methodisch nicht vollständig nachvollziehbar und wird kritisch gesehen. Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt die Patientenzahlen, indem er von einer Patientenpopulation (Population A: Erwachsene, die mind. 1 Vortherapie, darunter Lenalidomid erhalten haben) eine andere Population (Population B: Erwachsene, die mind. 2 Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor erhalten, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben) abzieht. Unsicherheiten ergeben

sich insbesondere, da die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Population B nicht alle Erwachsenen abbildet, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben. So muss die Vortherapie der herangezogenen Population B sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor enthalten haben. Dadurch können in der ermittelten Differenz zu Population A auch Erwachsene umfasst sein, die eine Vortherapie mit Lenalidomid aber ohne Proteasom-Inhibitor sowie mehr als eine Vortherapie mit Lenalidomid jedoch ohne Proteasom-Inhibitor erhalten haben. Darüber hinaus sind sowohl Population A als auch Population B nicht auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt, die eine Refraktärität gegenüber Lenalidomid aufweisen. Insgesamt wird die ermittelte Patientenpopulation daher als überschätzt angesehen.

Gleichzeitig basiert jedoch Population A auf den im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason (Beschluss vom 05.12.2019) ermittelten Patientenzahlen, welche als mit Unsicherheiten verbunden und potentiell als unterschätzt bewertet wurden. Es ist unklar, inwieweit sich die gegenläufigen Effekte zu der Höhe der Patientenzahlen ausgleichen.

Die im vorliegenden Verfahren ermittelten Patientenzahlen sind daher mit relevanten Unsicherheiten behaftet.

b1) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

und

b2) Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und 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.

Die vorgelegten Patientenzahlen basieren auf den Patientenzahlen, die in dem Nutzenbewertungsverfahren zu Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (Beschluss vom 02.04.2020) ermittelt wurden. Diese wurden als in der Größenordnung plausibel angesehen. Die Übertragbarkeit auf die vorliegende Patientenpopulation ist mit Unsicherheiten behaftet, da das Kriterium der Krankheitsprogression nach der letzten Therapie bei der zugrunde gelegten Patientenpopulation aus dem Verfahren zu Elotuzumab nicht abgebildet ist. Es ist jedoch unsicher, ob eine Abgrenzung der Patientenzahl mit einer Krankheitsprogression unter und einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapie rechnerisch möglich ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. November 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung sind 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 Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2022).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

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.

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
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
Pomalidomid	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>1. Jahr:</u> 29 ²
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Patientenpopulation a)</i>				
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Tag 4 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<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

² 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)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
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>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
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 ²
<i>Patientenpopulation b1) und b2)</i>				
<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>1. Jahr</u> 76
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>				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	6	78

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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 liposomalen Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	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>1. Jahr</u> 84
<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
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patientenpopulation b1)</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 1	<u>1. Jahr</u> 19
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Patientenpopulation b1)</i>				
Pomalidomid	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 ab Woche 25: alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 23
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>1. Jahr:</u> 29 ²

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
<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
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 ²

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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29	<u>1. Jahr:</u> 29 x 40 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Patientenpopulation a)</i>					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen 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>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</u> <u>Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 x 20 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 21	<u>1. Jahr:</u> 21 x 1 800 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
<i>Patientenpopulation b1) und b2)</i>					
<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</u> <u>Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<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</u> <u>Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 x 20 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen 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>1. Jahr</u> 84 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>1. Jahr</u> 60 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,</u> <u>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,</u> <u>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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patientenpopulation b1)</i>					
Elotuzumab	<u>1. -2. Zyklus</u> 10 mg/kg	<u>1. -2. Zyklus</u> 770 mg	<u>1. -2. Zyklus</u> 2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 8	<u>1. Jahr</u> 16 x 400 mg +
	<u>ab 3. Zyklus</u> 20 mg/kg = 1 540 mg	<u>ab 3. Zyklus</u> 1 540 mg	<u>ab 3. Zyklus</u> 4 x 400 mg	11	44 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273	273 x 4 mg
Dexamethason	28 mg -	28 mg	1 x 20 mg +	19	19 x 20 mg +
	40 mg	40 mg	1 x 8 mg 1 x 40 mg	33	19 x 8 mg + 33 x 40 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Patientenpopulation b1)</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 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>1. Jahr</u> 29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 21	<u>1. Jahr:</u> 21 x 1 800 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 (Apothekenaufschlagpreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,83 €	1,77 €	0,00 €	5 808,06 €
Pomalidomid 4 mg	21 HKP	9 061,45 €	1,77 €	516,91 €	8 542,77 €
Dexamethason 40 mg ⁴	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1 039,63 €	1,77 €	48,80 €	989,06 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIJ	222,32 €	1,77 €	11,68 €	208,87 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIJ	644,36 €	1,77 €	35,05 €	607,54 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIJ	1 277,44 €	1,77 €	70,10 €	1 205,57 €
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,83 €	1,77 €	0,00 €	5 808,06 €
Dexamethason 8 mg ³	100 TAB	123,37 €	1,77 €	8,88 €	112,72 €
Dexamethason 20 mg ³	10 TAB	32,38 €	1,77 €	0,00 €	30,61 €
Dexamethason 20 mg ³	20 TAB	54,05 €	1,77 €	0,00 €	52,28 €
Dexamethason 20 mg ³	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €
Dexamethason 40 mg ³	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	776,63 €	1,77 €	96,86 €	678,00 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1 912,60 €	1,77 €	242,14 €	1 668,69 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,88 €	1,77 €	85,68 €	1 470,43 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8 331,13 €	1,77 €	475,20 €	7 854,16 €
Pomalidomid 4 mg	21 HKP	9 061,45 €	1,77 €	516,91 €	8 542,77 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2022

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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

⁴ Festbetrag

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 / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁶					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € ³ 50 x 40 mg	186,23 € [1,77 €; 0,00 €]	3,72 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 85,67 €
Paracetamol ⁷ 500 - 1 000 mg, oral	1,50 € 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 € 10 x 1 000 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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Patientenpopulation a)</i>					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Prämedikation⁶					
Dexamethason 20 mg, oral	118,85 € ³ 50 x 20 mg	117,08 € [1,77 €; 0,00 €]	2,34 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 49,17 €
Paracetamol ⁶ 500 – 1 000 mg, oral	1,50 € 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 1,43 € - 2,04 €
	1,06 € 10 x 1 000 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> 21	<u>1. Jahr</u> 127,60 €

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

⁶ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juli 2021)

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 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.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁸	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Patientenpopulation b1) und b2)</i>					
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁹					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ³ 10 x 8 mg	17,86 € [1,77 €; 0,72 €]	1,78 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 53,58 €
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> 30	<u>1. Jahr</u> 182,28 €
Famotidin 20 mg, oral	20,15 € ³ 100 x 20 mg	17,66 € [1,77 €; 0,72 €]	0,18 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,30 €
Paracetamol ⁶ 500 – 1 000 mg, oral	1,50 € 20 x 500 mg 1,06 € 10 x 1 000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € - 0,10 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 2,04 € - 2,91 €-
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patientenpopulation b1)					
Prämedikation⁹					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ³ 10 x 8 mg	17,86 € [1,77 €; 0,72 €]	1,78 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 33,93 €
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> 19	<u>1. Jahr</u> 115,44 €
Famotidin 20 mg, oral	20,15 € ³ 100 x 20 mg	17,66 € [1,77 €; 0,72 €]	0,18 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 3,36 €
Paracetamol ⁶ 500 – 1 000 mg, oral	1,50 € 20 x 500 mg 1,06 € 10 x 1 000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € - 0,10 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 1,29 € - 1,84 €-

⁸ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

⁹ Laut Fachinformation zu Emlipicit (Stand: Dezember 2020)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ¹⁰	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁶					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € ³ 50 x 40 mg	186,23 € [1,77 €; 0,00 €]	3,72 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 85,67 €
Paracetamol ⁶ 500 – 1 000 mg, oral	1,50 € 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 € 10 x 1 000 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 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Prämedikation⁶					
Dexamethason 20 mg, oral	118,85 € ³ 50 x 20 mg	117,08 € [1,77 €; 0,00 €]	2,34 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 49,17 €
Paracetamol ⁶ 500 – 1 000 mg, oral	1,50 € ⁷ 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 1,43 € - 2,04 €
	1,06 € ⁷ 10 x 1 000 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> 21	<u>1. Jahr</u> 127,60 €

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 erforderlich¹¹. 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

¹⁰ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

¹¹ 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

notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Patientenpopulation a), b1) und b2)				
Carfilzomib Daratumumab Lenalidomid	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.

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 22. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu 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 27. 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.

Es fand eine weitere Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

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.

Mit Schreiben vom 21. Dezember 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 21. Januar 2022 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 25. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021 10. August 2021	Neubestimmung 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	25. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken