

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer
wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu
diagnostiziert, Patienten für autologe
Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit
Lenalidomid und Dexamethason)

Vom 18. März 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	26

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff 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 19. November 2019 hat Daratumumab eine Zulassungserweiterung für die Indikation neu diagnostiziertes Multiples Myelom (Patientinnen und Patienten für autologe

Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) erhalten, welche 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 wurde. Der G-BA hat für Daratumumab in dieser Indikation eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchgeführt und am 20. August 2020 einen Beschluss gefasst.

In seiner Sitzung am 19. August 2021 hat der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie MAIA durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 19. August 2021 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerFO am 30. September 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation

Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu

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

diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.03.2022):

Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason:

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

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:

Bendamustin, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan, Vincristin, Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid, Daratumumab, Interferon alfa-2b, Dexamethason, Prednisolon und Prednison.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden. Zudem ist die Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason im Off-Label-Use verordnungsfähig.

zu 2. Gemäß Anwendungsgebiet sind die Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

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

- Daratumumab – Beschluss vom 20. August 2020
- Daratumumab – Beschluss vom 22. März 2019

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms (Beschluss vom 20. Mai 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.

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.

Aus der vorliegenden Evidenz zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht eine Empfehlung für Kombinationstherapien hervor, die auf einem Immunmodulator und / oder Proteasominhibitor basieren. Diesbezüglich kommen nach Zulassungsstatus die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Dexamethason sowie die Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason in Betracht. Dabei stellt sich die Evidenz für Kombinationstherapie Lenalidomid + Melphalan + Prednison insgesamt schlechter dar. Im Gegensatz zu Bortezomib bzw. Thalidomid + Melphalan + Prednison konnte kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu Melphalan + Prednison gezeigt werden. Lenalidomid + Melphalan + Prednison wird somit im Gegensatz zu den anderen genannten zugelassenen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem sind zwei Kombinationstherapien basierend auf dem CD38-Antikörper Daratumumab für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zugelassen. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison stellte der G-BA mit Beschluss vom 22. März 2019 einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Kombinationstherapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason wurde vom G-BA mit Beschluss vom 20. August 2020 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien haben Eingang in aktuelle Leitlinien gefunden.

Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist eine Neubewertung der Kombinationstherapie aus Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Vor diesem Hintergrund kommt diese Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Des Weiteren ist die Kombinationstherapie aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie im Anwendungsgebiet neu diagnostiziertes Multiples Myelom unabhängig von der Eignung für eine Stammzelltransplantation im Off-Label-Use verordnungsfähig. Auch diese Kombination wird von Leitlinien empfohlen.

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

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss um die Kombinationstherapie aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergänzt.

Hiermit wird der Tatsache Rechnung getragen, dass die Kombinationstherapie aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie im Anwendungsgebiet neu diagnostiziertes Multiples Myelom im Off-Label-Use verordnungsfähig ist (Beschluss vom 20. Mai 2021).

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab bleibt hiervon unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die vorliegende Indikation hat der G-BA mit Beschluss vom 20. August 2020 bereits eine Nutzenbewertung für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason durchgeführt. Das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren stellt eine Neubewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers dar.

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

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

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom mit einem Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status) von 0 bis 2, welche für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) zu Studieneinschluss nicht infrage kamen. Um entsprechend als nicht geeignet eingestuft zu werden, mussten die Patienten mindestens 65 Jahre alt sein oder, wenn sie jünger als 65 Jahre waren, entsprechende Komorbiditäten aufweisen.

Diese Operationalisierung war zum Zeitpunkt der Studienplanung geeignet, um die Nicht-Eignung für eine ASZT abzubilden. Seitdem haben sich jedoch die Kriterien zur Beurteilung der (Nicht-)Eignung für eine ASZT geändert. Gegenüber dem chronologischen Alter hat das biologische Alter an Bedeutung gewonnen. Demgemäß wird die Eignung für eine ASZT patientenindividuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten und der Organfunktionen eingeschätzt. Vor diesem Hintergrund wurden innerhalb des Zulassungsverfahrens post hoc Teilpopulationen zur Einschätzung der ASZT-(Nicht-)Eignung gebildet auf Basis des Alters, der Komorbiditäten und des ECOG-PS.

Auf die Teilpopulation 1 - „ASZT“-Nichteignung (Alter < 65 Jahre mit bedeutenden Komorbiditäten oder Alter 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS = 2 oder Alter ≥ 70 Jahre) entfallen 83 % der Gesamtpopulation. In den entscheidungsrelevanten Endpunkten ist die Größe des Effektes zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ auch zum jetzt neu vorliegenden 3. Datenschnitt jeweils sehr ähnlich. Angesichts dessen wird - wie bereits im Rahmen der Erstbewertung auf Basis des 2. Datenschnitts - für die vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtpopulation herangezogen. Dies ist analog zu dem Vorgehen der EMA, welche die Empfehlung der Zulassung ebenfalls auf Basis der Gesamtpopulation ausgesprochen hatte.

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

Die Studie MAIA startete im März 2015 und ist noch laufend. Es liegen aktuell drei Datenschnitte vor. Bei dem Datenschnitt vom 24. September 2018 handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse zum primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben. Der 2. Datenschnitt vom 10. Juni 2019 wurde von der EMA angefordert und bildete die Grundlage des ersten Nutzenbewertungsverfahrens des G-BA. Bei dem dritten Datenschnitt vom 19. Februar 2021 handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse nach dem Erreichen von 273 Ereignissen des Endpunkts Gesamtüberleben. Für die vorliegende Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher wird der dritte Datenschnitt herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie MAIA dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder des Todes.

Unter Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason war das PFS im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie MAIA anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebung erfolgt bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen sowohl der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung jeweils um ≥ 10 Punkte vor.

Diesbezüglich folgt der G-BA grundsätzlich der Einschätzung in der Nutzenbewertung des IQWiG, dass aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung insbesondere der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn primär eine Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung relevant ist.

Da im Rahmen der Responderanalysen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers auch der Tod wegen Progression als Verschlechterung definiert war, legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ohne Einbezug des Todes wegen Progression vor. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen der Zeit bis zur vom pharmazeutischen Unternehmer sogenannten „dauerhaften“ sowie „bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ vor.

Gemäß den Ausführungen des IQWiG im Addendum zur Nutzenbewertung zeigten sich auf Endpunktebene in der vorliegenden Datensituation keine abweichenden Resultate zwischen den Responderanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit oder ohne Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression. Vor diesem Hintergrund sind laut IQWiG die entsprechenden Analysen unter Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression aussagekräftig.

In die Ereigniszeitanalysen bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ flossen alle Patientinnen und Patienten, welche zum Zeitpunkt der letzten Erhebung eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert aufwiesen, als Responder ein, wohingegen in die Ereigniszeitanalysen zur „bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ Patientinnen und Patienten, welche allein zum Zeitpunkt der letzten Erhebung eine Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert aufwiesen, zensiert wurden.

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression abgebrochen. Vor diesem Hintergrund führt das IQWiG zu einem aus, dass es nicht als sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen, da es sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung handelt. Des Weiteren ist aufgrund der

Angaben im Dossier zu den medianen Behandlungsdauern sowie zu den Beobachtungsdauern davon auszugehen, dass im Interventionsarm eine etwa doppelt so lange Beobachtungsdauer wie im Vergleichsarm vorliegt. Dies hat zur Folge, dass eine anhaltende Verschlechterung im länger beobachteten Interventionsarm potentiell schwerer zu erreichen ist als im kürzer beobachteten Vergleichsarm. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend vom IQWiG die Ereigniszeitanalyse bis zur „erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen, welche als sinnvoll interpretierbar erachtet wird.

Den Einschätzungen des IQWiG folgend, zieht der G-BA die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heran. Diese wurden ebenfalls in der Erstbewertung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte „Schmerzen“ und „Dyspnoe“. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insgesamt liegt somit ein Vorteil von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich der Symptomatik vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie MAIA mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgt bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen sowohl der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung jeweils um ≥ 7 , ≥ 10 und ≥ 15 Punkte vor.

Auch für den Gesundheitszustand legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ohne Einbezug des Todes wegen Progression (um ≥ 15 Punkte) vor. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen der Zeit bis zur dauerhaften sowie bestätigten dauerhaften Verschlechterung (um ≥ 15 Punkte) vor.

Auch für den Endpunkt Gesundheitszustand werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigte sich für keine der drei Responseschwellen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie MAIA mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebung erfolgt bis 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen sowohl der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung jeweils um ≥ 10 Punkte vor.

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ohne Einbezug des Todes wegen Progression vor. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen der Zeit bis zur dauerhaften sowie bestätigten dauerhaften Verschlechterung vor.

Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen der Symptomatik die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insgesamt liegt somit ein Vorteil von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Erhebung aller Endpunkte der Kategorie UE erfolgt bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, welches dieser Ereignisse früher eintritt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 liegt ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vor.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Spezifische UE

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

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

Gesamtbewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Im Vergleich zu einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason liegen aus der Studie MAIA Ergebnisse aus dem neuen 3. Datenschnitt zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigen sich Vorteile für die Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in den Endpunkten Schmerz und Dyspnoe. In Bezug auf den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergeben sich Vorteile für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Bezug auf die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegt ein Nachteil der Daratumumab-Dreifachkombination hinsichtlich des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. In Bezug auf schwerwiegende UE und Abbrüche wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

In der Gesamtschau stehen eine deutliche Verbesserung angesichts der Verlängerung der Überlebenszeit sowie Vorteile in Symptomatik und Lebensqualität einem Nachteil in den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) gegenüber. Der Nachteil wird als moderat gewertet.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Relevante Unsicherheiten bestehen insbesondere in Bezug auf die eingeschlossene Patientenpopulation. In die Studie eingeschlossen sind auch Patientinnen und Patienten, welche auf Basis aktueller Empfehlungen einer autologen Stammzelltransplantation zugeführt

werden würden. Da die Größe der Effekte in den patientenrelevanten Endpunkten beim Vergleich zwischen der Gesamtpopulation und der post hoc definierten Teilpopulation „ASZT-Nichteignung“ auch zum jetzt neu vorliegenden 3. Datenschnitt jeweils sehr ähnlich sind, wird die Nutzenbewertung auf Basis der Ergebnisse zur Gesamtpopulation vollzogen.

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Daratumumab aufgrund eines Antrages aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 14 VerfO.

Das hier erneut bewertete Anwendungsgebiet lautet: Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Daratumumab weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

Für die Neubewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des neuen 3. Datenschnitts der offenen RCT MAIA vor, in der Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason mit Lenalidomid + Dexamethason verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik zeigen sich Vorteile für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason bei Schmerz und Dyspnoe. Hinsichtlich des Gesundheitszustands liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich Vorteile für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (körperliche Funktion und soziale Funktion).

Im Bereich der Nebenwirkungen liegt ein Nachteil zuungunsten der Daratumumab-Dreifachkombination vor.

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

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

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

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

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Abzug des Anteils aller Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom (SMM) bei Erstdiagnose hergeleitet. Dieses Vorgehen wird als nicht sachgerecht angesehen, da lediglich der Abzug des Anteils an Patientinnen und Patienten mit nicht progredientem SMM angemessen ist.

Bei der Bestimmung der Patientenzahlen bezieht sich der G-BA daher auf die im entsprechenden Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Daratumumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 20. August 2020), da hier die entsprechenden Patientenanteile sachgerecht abgezogen wurden und somit von einer besseren Schätzung ausgegangen werden kann.

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: 4. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/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 multiplen 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: 1. März 2022).

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

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 Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24:	23	1	23

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

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)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	42-Tage-Zyklus: Zyklen 1 – 4 jeweils 8 Anwendungen; Zyklen 5 – 9 jeweils 4 Anwendungen	8,7	4 – 8	50,8
Melphalan	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Induktion				
Bortezomib	an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Lenalidomid	Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	8	14	112
Dexamethason	An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	8	8	64
Folgebehandlung				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	7	21	147
Dexamethason	an den Tagen 1, 8, 15 und 22	7	4	28

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	eines 28-Tage-Zyklus			
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Tag 1 – 42 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	42	365
Melphalan	Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273
Dexamethason	Tage 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ³				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage Zyklus	17,4	4	69,6
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1. Jahr: 8	1. Jahr: 139,2

Verbrauch:

³ vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴

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	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23	23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	40 mg	29	29 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	21,3	21,3 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	38,7	38,7 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m ² = 17,1 mg	17,1 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m ² = 114 mg	114 mg	2 x 50 mg + 1 x 20 mg	26,1	52,2 x 50 mg + 26,1 x 20 mg
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/> (letzter Zugriff: 24.01.2022).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m ² = 17,1 mg	17,1 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m ² = 114 mg	114 mg	2 x 50 mg + 1 x 20 mg	34,8	69,6 x 50 mg + 34,8 x 20 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Induktion					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	112	112 x 25 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64	64 x 20 mg
Folgebehandlung					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	147	147 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	28	28 x 40 mg
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	200 mg	200 mg	4 x 50 mg	365	1 460 x 50 mg
Melphalan	0,25 mg/kg = 19,25 mg	19,25 mg	10 x 2 mg	34,8	348 x 2 mg
Prednison	2 mg/kg = 154,00 mg	154mg	3 x 50 mg	34,8	104,4 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason					
Bortezomib	1,30 mg/m ² = 2,47 mg	2,47 mg	1 x 2,5 mg	69,6	69,6 x 2,5 mg
Cyclophosphamid	900 mg/m ² = 1 710 mg	1 710 mg	1 x 2 000 mg ⁵	17,4	17,4 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	139,2	139,2 x 40 mg ²

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:

⁵ Die Applikation hat gemäß Anlage VI der Arzneimittel – Richtlinie intravenös zu erfolgen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,83 €	1,77 €	0,00 €	5 808,06 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	4 103,36 €	1,77 €	528,13 €	3 573,46 €
Dexamethason 40 mg ⁶	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1 022,73 €	1,77 €	48,00 €	972,96 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	1 PII	70,34 €	1,77 €	2,80 €	65,77 €
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,83 €	1,77 €	0,00 €	5 808,06 €
Dexamethason 40 mg ⁶	10 TAB	46,26 €	1,77 €	0,00 €	44,49 €
Dexamethason 40 mg ⁶	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €
Dexamethason 20 mg ⁶	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €
Dexamethason 20 mg ⁶	20 TAB	54,05 €	1,77 €	0,00 €	52,28 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	4 103,36 €	1,77 €	528,13 €	3 573,46 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	54,18 €	1,77 €	2,38 €	50,03 €
Prednison 20 mg ⁶	100 TAB	29,25 €	1,77 €	1,42 €	26,06 €
Prednison 50 mg ⁶	50 TAB	68,02 €	1,77 €	4,49 €	61,76 €
Thalidomid 50 mg	28 HKP	516,34 €	1,77 €	28,89 €	485,68 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 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

⁶ Festbetrag

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Kosten/Leistung	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)								
Dexamethason 40 mg ⁶	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €	3,72 €	23	85,67 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg ⁶	20 TAB (500 mg)	1,50 €	0,08 €	0,06 €	1,36 €	0,07 €	23	1,56 €
	10 TAB (1 000 mg)	1,06 €	0,05 €	0,04 €	0,97 €	0,10 €		2,23 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO (4 mg)	18,86 €	1,77 €	1,90 €	15,19 €	6,08 €	23	139,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie								
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)								
Dexamethason 20 mg ⁶	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	2,34 €	22	51,52 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg ⁶	20 TAB (500 mg)	1,50 €	0,08 €	0,06 €	1,36 €	0,07 €	22	1,50 €
	10 TAB (1 000 mg)	1,06 €	0,05 €	0,04 €	0,97 €	0,10 €		2,13 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO (4 mg)	18,86 €	1,77 €	1,90 €	15,19 €	6,08 €	22	133,67 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Kosten/Leistung	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten								

Bei einer Therapie mit 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 erforderlich⁷. 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 regelmäßig 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
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				
Daratumumab Lenalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €

⁷ 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

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 €
	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 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. September 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. September 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 22. Dezember 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 8. Februar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. Februar 2022 übermittelt.

Am 16. Februar 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 16. Februar 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 22. Dezember 2021. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 9. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Februar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,

		Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Februar 2022 2. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken