

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 nach Fristablauf (Multiples
Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit
Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und
Dexamethason))

Vom 15. September 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.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	15
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
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 die 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Daratumumab (Darzalex) am 15. August 2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. Februar 2018 wurde für Patientenpopulation a (Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben) eine Befristung bis zum 1. Oktober 2021 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 17. Juni 2021 durch eine Befristung bis zum 1. April 2022 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Darzalex am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 31. März 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 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 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

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.09.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

a) Erwachsene mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Daratumumab Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Belantamab Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab,

Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagene Autoleucel², Interferon alfa-2b, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalan Flufenamid², Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor² 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 – Beschluss vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
 - Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
 - Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
 - Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 3. Februar 2022
 - Belantamab Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
 - Isatuximab - Beschluss vom 4. November 2021
 - Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
 - Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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

a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

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.

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

² Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

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

Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer vorangegangenen Therapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

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.

In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie mit Beschluss des G-BA vom 21. April 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Die wissenschaftliche Datengrundlage ließ eine Quantifizierung nicht zu. Diese Kombinationstherapie kommt derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Die Kombinationstherapie aus Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Juni 2021 für Erwachsene sowohl nach einer Vortherapie als auch nach mind. zwei Vortherapien und mit Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie zugelassen. Mit Beschluss vom 3. Februar 2022 wurde vom G-BA für Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Diese Kombinationstherapie kommt derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie auch Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason und die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, Selinexor, Idecabtagen Vicleucel sowie Ciltacabtagene Autoleucel² 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.

Mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 wurde in der Nutzenbewertung für die Kombinationstherapien Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason sowie mit Lenalidomid und Dexamethason jeweils ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib bzw. Lenalidomid jeweils in Kombination mit Dexamethason ausgesprochen. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 1. April 2022 befristet, die entsprechende erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf ist Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben
Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die vorliegende Indikation hat der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 bereits eine Nutzenbewertung für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason durchgeführt. Der entsprechende Beschluss zur Nutzenbewertung wurde vom G-BA bezüglich der Patientenpopulation a) zeitlich befristet. Das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren stellt eine erneute Nutzenbewertung nach Ablauf dieser Befristung dar.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studien CASTOR und POLLUX vorgelegt. In der Dossierbewertung des IQWiG wurde darüber hinaus die Studie LEPUS als weitere, für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert.

Studie CASTOR

In der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie CASTOR wurde die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) gegenüber der Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason (Vd) verglichen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche zuvor mindestens eine Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten in der Studie waren im Mittel 64 Jahre alt. Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren 55 % bzw. 59 % männlich und etwa 61 % waren mit einer autologen Stammzelltransplantation vorbehandelt. Der größte Teil der Patientinnen und Patienten (76 % bzw. 79 %) wies ein multiples Myelom mit ISS-Stadium I oder II auf. Ungefähr die Hälfte der Patientinnen und Patienten war mit zwei oder mehr Therapien vorbehandelt.

Es wurden insgesamt 498 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme der Studie randomisiert (N = 251 DVd; N = 247 Vd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ISS-Stadium bei Screening (I, II oder III), Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) sowie einer vorangegangenen Bortezomib-Behandlung (nein vs. ja). Hiervon erhielten 480 Patientinnen und Patienten die Studienmedikation (N = 243 DVd, N = 237 Vd).

Die derzeit noch laufende Studie wird an 117 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Amerika und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen September 2014 und September 2015.

Aus der Studie CASTOR liegen 3 Datenschnitte vor. Die zurückliegende Erstbewertung durch den G-BA wurde auf Basis des ersten und zweiten Datenschnitts (11. Januar 2016 und 30. Juni 2016) durchgeführt. Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung ist der finale Datenschnitt vom 28.06.2021 relevant, der präspezifiziert bei Erreichen von 320 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt wurde.

Studie POLLUX

In der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie POLLUX wurde Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) verglichen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche zuvor mindestens eine Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten in der Studie waren im Mittel 64 Jahre alt. Etwa 60 % der Patientinnen und Patienten waren männlich und etwa 63 % hatten eine autologe Stammzelltransplantation als Vortherapie erhalten. Der größte Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (ca. 80 %) wies ein multiples Myelom mit International Staging System (ISS)-Stadium I oder II auf. Ungefähr die Hälfte der Patientinnen und Patienten war mit zwei oder mehr Therapien vorbehandelt.

Es wurden insgesamt 569 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 286 DRd; N = 283 Rd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ISS-Stadium bei Screening (I, II oder III), Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) sowie einer vorangegangenen Lenalidomid-Behandlung (nein vs. ja). Hiervon erhielten 564 Patienten die Studienmedikation (N = 283 DRd; N = 281 Rd). Die Behandlung erfolgte in 28-Tage-Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten von inakzeptabler Toxizität.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 136 Zentren in 18 Ländern in Europa, Amerika und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten erfolgte zwischen Juni 2014 und Juli 2015.

Aus der Studie POLLUX liegen 3 Datenschnitte vor. Die zurückliegende Erstbewertung durch den G-BA wurde auf Basis des ersten und zweiten Datenschnitts (7. März 2016 und 30. Juni 2016) durchgeführt. Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung ist der finale Datenschnitt vom 30.09.2021 relevant, der präspezifiziert bei Erreichen von 330 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt wurde.

Studie LEPUS

In der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie LEPUS wurde die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVD) gegenüber der Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason (Vd) verglichen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche zuvor mindestens eine Therapie erhalten hatten und eine dokumentierte Progression nach der letzten Therapie aufwiesen.

Es wurden insgesamt 211 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme der Studie randomisiert (N = 141 DVD; N = 70 Vd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ISS-Stadium bei Screening (I, II oder III), Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. > 3) sowie einer vorangegangenen Bortezomib-Behandlung (nein vs. ja).

Die seit Dezember 2017 laufende Studie wird an 27 Studienzentren ausschließlich in China und Taiwan durchgeführt.

Aus der Studie LEPUS liegen 2 Datenschnitte (1. bzw. 2. Interimsanalyse vom 7. Oktober 2019 bzw. 30. Juli 2021) vor. Der finale Datenschnitt ist nach 140 Todesfällen oder 3 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten geplant und liegt noch nicht vor.

Zur Relevanz der Studie LEPUS

Im Dossier zur Nutzenbewertung wurde die Studie LEPUS vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung nicht herangezogen, dass für die Studie noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien. Die Ergebnisse aus dem 1. Datenschnitt seien aufgrund der geringen Ereigniszahlen im Endpunkt Gesamtüberleben nicht relevant, die Ergebnisse des 2. Datenschnitts seien zu kurzfristig vor Dossiereinreichung verfügbar gewesen. Im Dossier wurden somit keine aufbereiteten Daten aus der Studie LEPUS vorgelegt.

Demgegenüber wurde die Studie LEPUS in der Dossierbewertung des IQWiG als für die Nutzenbewertung relevant erachtet. Laut IQWiG erfülle die Studie LEPUS die Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung und sei als relevante Studie im Anwendungsgebiet heranzuziehen. Zudem stamme der Studienbericht zum 2. Datenschnitt vom 11. Februar 2022, so dass nach Einschätzung des IQWiG eine Berücksichtigung der bisher vorliegenden Ergebnisse im Dossier möglich gewesen wäre.

Vor dem Hintergrund, dass sich im Studienbericht für den 2. Datenschnitt lediglich Daten zum Gesamtüberleben finden und darüber hinaus auch für den 1. Datenschnitt verwertbare Daten zu den Nebenwirkungen fehlen, wurde die Studie LEPUS in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; verfügbare Ergebnisse wurden jedoch ergänzend dargestellt. Angesichts der geringen Patientenzahl der Studie LEPUS sowie der Ähnlichkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zu den Ergebnissen der Studien CASTOR und POLLUX wurde in der IQWiG-Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die Ergebnisse aus der Studie LEPUS die Gesamtabwägung nicht infrage stellen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie LEPUS vorgelegt.

Vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie LEPUS denjenigen aus den Studien CASTOR und POLLUX ähneln und sich keine gegenläufigen Resultate abzeichnen, folgt der G-BA der Einschätzung des IQWiG dahingehend, dass die Studie LEPUS die Gesamtabwägung nicht infrage stellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Studie LEPUS jedoch aufgrund medizinischer Gesichtspunkte nicht herangezogen. Die medizinischen Gesichtspunkte bilden sich in den unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der asiatischen Studienpopulation insbesondere hinsichtlich der Vortherapien ab, auf welche auch seitens der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung hingewiesen wurde. So waren in der Studie LEPUS die Patientinnen und Patienten verglichen mit den Studien CASTOR und POLLUX stärker vorbehandelt. In der Studie LEPUS hatten ca. 72 % bereits zwei oder mehr Therapien erhalten gegenüber jeweils etwa 50 % in der Studie CASTOR bzw. POLLUX. Weiter hatten in der Studie LEPUS weniger Patientinnen und Patienten eine autologe Stammzelltransplantation als Vortherapie erhalten (etwa 20 % vs. 61 bzw. 63 %). Zudem wurden in der Studie LEPUS weitaus mehr Patientinnen und Patienten mit Thalidomid in der Vortherapie behandelt (etwa 80 % vs. ca. 50 bzw. 44 %). Diesbezüglich ist laut den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung vorgebrachten Einschätzungen der klinischen Experten von einer hohen Relevanz eines frühen und hochdosierten Einsatzes von Thalidomid für die fortlaufende Prognose auszugehen.

Zusammengefasst wird die Studie LEPUS aufgrund der genannten medizinischen Gesichtspunkte nicht herangezogen, und es wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die Studien CASTOR und POLLUX abgestellt.

Zur metaanalytischen Zusammenfassung der Studien CASTOR und POLLUX

Das Design der Studien war mit Ausnahme der jeweiligen Begleit- bzw. Kontrolltherapie sehr ähnlich und die berichteten Effekte waren für fast alle betrachteten Endpunkte deutlich homogen. Demnach waren keine Auswirkungen der jeweiligen Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason auf die Effekte vorhanden. Die Ergebnisse der Studien POLLUX und CASTOR wurden daher vom IQWiG metaanalytisch zusammengefasst, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten. Wie bereits in der zurückliegenden Erstbewertung des G-BA wird für die vorliegende Bewertung diese metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien, sofern möglich, herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in den Studien CASTOR und POLLUX jeweils als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich im Rahmen der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Daratumumab-Kombinationstherapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit der Daratumumab-Kombinationstherapie wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war der primäre Endpunkt der CASTOR- und POLLUX-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien oder dem Tod jeglicher Ursache.

Das PFS war in beiden Studien im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm 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 wurde in den Studien CASTOR und POLLUX anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung, bestätigten dauerhaften Verbesserung, ersten Verschlechterung und bestätigten dauerhaften Verschlechterung jeweils um ≥ 10 Punkte vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein Unterschied zwischen der Daratumumab-Kombinationstherapie und einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Hinsichtlich der Symptomatik liegen somit weder positive noch negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien CASTOR und POLLUX anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung, bestätigten dauerhaften Verbesserung, ersten Verschlechterung und bestätigten dauerhaften Verschlechterung jeweils um ≥ 15 Punkte vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein Unterschied zwischen der Daratumumab-Kombinationstherapie und einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Auch hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien CASTOR und POLLUX mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung, bestätigten dauerhaften Verbesserung, ersten Verschlechterung und bestätigten dauerhaften Verschlechterung jeweils um ≥ 10 Punkte vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein Unterschied zwischen der Daratumumab-Kombinationstherapie und einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit weder positive noch negative Effekte der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In den Studien CASTOR und POLLUX traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie vor.

Es lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Internationales Staging System (ISS)-Stadium“ für die schweren UE vor. Demnach ergab sich für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Daratumumab-

Kombinationstherapie. Für Patientinnen und Patienten in den ISS-Stadien II und III zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen folgende, relevante Unsicherheiten ins Gewicht.

Zum einen ging aus den im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzungen klinischer Experten hervor, dass das vermehrte Auftreten schwerer Nebenwirkungen bei Patientinnen und Patienten im weniger schwerwiegenden Krankheitsstadium nicht den klinisch plausiblen Erwartungen entspricht. Es sei laut klinischen Experten keine weitere Arzneimittelstudie in der vorliegenden Indikation mit vergleichbaren Subgruppeneffekten bekannt.

Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ für keinen der weiteren Endpunkte der Studien und insbesondere nicht für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab. Bei der Interpretation der vorliegenden Effektmodifikation wird zudem berücksichtigt, dass keine gegenläufigen Effekte bei den Ergebnissen der verschiedenen ISS-Stadien vorliegen.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „ISS-Stadium“ beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Für die spezifischen UE Erbrechen (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE), Diarrhö (PT, schwere UE) und Hypertonie (PT, schwere UE) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien CASTOR und POLLUX jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie.

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (anderswo nicht erfasst (ANE); HLT, schwere UE) zeigte sich in der Studie CASTOR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Dieser Endpunkt ist als spezifisches UE von Bortezomib nur für Patientinnen und Patienten, die mit Bortezomib behandelt wurden, von besonderem Interesse.

Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen wegen der negativen Effekte bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei den spezifischen UE ein Nachteil der Daratumumab-Kombinationstherapie feststellen.

Gesamtbewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung des Erstbeschlusses des G-BA vom 15. Februar 2018 für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung Erwachsener mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (Patientenpopulation a). Im Vergleich zu einer Behandlung mit Lenalidomid in

Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason liegen aus den Studien CASTOR und POLLUX Ergebnisse aus den jeweiligen finalen Datenschnitten 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 der Daratumumab-Kombinationstherapie gegenüber einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegen Nachteile der Daratumumab-Kombinationstherapie hinsichtlich des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. In Bezug auf schwerwiegende UE und Abbrüche wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Zusammenfassend steht eine deutliche Verbesserung angesichts der Verlängerung der Überlebenszeit einem Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE gegenüber.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bzw. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit der metaanalytischen Auswertung der Studien CASTOR und POLLUX auf Basis von zwei randomisierten, direktvergleichenden, offenen Langzeit-Phase-III-Studien. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird in den Studien ebenso als niedrig eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesign und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie aufgrund deutlicher Unterschiede im Fragebogenrücklauf zwischen den Studienarmen der beiden Studien wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum Gesundheitszustand, zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch eingestuft.

In der Erstbewertung von Daratumumab in dem vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Aussagesicherheit vorrangig aufgrund der geringen Ereigniszahlen und der damit verbundenen geringen Aussagekraft der Daten zum Gesamtüberleben in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Demgegenüber liegen für die vorliegende erneute Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der finalen Datenschnitte der Studien CASTOR und POLLUX aussagekräftige Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, welche auf langen Nachbeobachtungsdauern von ca. 6 Jahren basieren.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen auf Basis der metaanalytischen Auswertung der Studien CASTOR und POLLUX in die Kategorie „Beleg“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Daratumumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 15. Februar 2018. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) oder Bortezomib und Dexamethason (DVd) bei folgender Patientenpopulation:

a) Erwachsene mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bestimmt:

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt die finalen Ergebnisse der randomisierten, offenen, kontrollierten Studien CASTOR und POLLUX vor, in denen DVd bzw. DRd mit einer Behandlung mit Bortezomib bzw. Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Vd bzw. Rd) verglichen wird. Für die vorliegende Bewertung wird eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DRd bzw. DVd, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik und den Gesundheitszustand sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich beim Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil von DRd bzw. DVd.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Daratumumab in Kombination mit Rd bzw. mit Vd auf Basis der metaanalytischen Auswertung der Studien CASTOR und POLLUX einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Vd bzw. Rd fest.

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).

Dem Beschluss wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem letzten Beschluss zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie (Ixazomib (21. April 2022)) zugrunde gelegt.

Die Zahlen lagen bereits bei weiteren Beschlüssen zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie zugrunde (Beschlüsse zu Carfilzomib vom 15. Juli 2021, 15. Februar 2018; Erstbeschluss zu Daratumumab vom 15. Februar 2018 und Beschluss zu Elotuzumab vom 1. Dezember 2016).

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: 1. Juni 2022):

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 multiplen Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den 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. August 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 Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 8</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23	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 ³
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 9</u> 1 x alle 7 Tage	<u>1. Jahr</u> 21	1	<u>1. Jahr</u> 21

³ An 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
	Woche 10 - 24 1 x alle 21 Tage ab Woche 25 1 x alle 28 Tage			
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 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)	53 ³
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben</u>				
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21 - Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>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>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12 <u>ab 5. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 84
<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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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 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
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	8	104

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)⁴.

⁴ 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
<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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben</u>					
<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, lysosomal)	30 mg/m ²	57 mg	1 x 20 mg 1 x 50 mg	8	8 x 20 mg 8 x 50 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>	<u>1.- 2.</u> <u>Zyklus</u>	1 x 8 mg + 1 x 20 mg	52	<u>1. Jahr</u> 30 x 8 mg + 30 x 20 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	bzw. 1 x 40 mg		22 x 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 27 mg/m ²	1. Zyklus <u>Tag 1, 2</u> 38 mg <u>danach</u> 51,3 mg	<u>1. Zyklus 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
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	1. Zyklus <u>Tag 1, 2</u> 38 mg <u>danach</u> 106,4 mg	<u>1. Zyklus 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

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 (Apotheke nabgabepreis)	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	104,84 €	1,77 €	4,44 €	98,63 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	914,11 €	1,77 €	42,85 €	869,49 €
Dexamethason 40 mg ⁵	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €
Dexamethason 20 mg ⁵	10 TAB	32,38 €	1,77 €	0,00 €	30,61 €
Dexamethason 20 mg ⁵	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	801,89 €	1,77 €	44,90 €	755,22 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1 973,82 €	1,77 €	112,24 €	1 859,81 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	914,11 €	1,77 €	42,85 €	869,49 €
Dexamethason 8 mg ⁵	100 TAB	123,37 €	1,77 €	8,87 €	112,73 €
Dexamethason 20 mg ⁵	20 TAB	54,05 €	1,77 €	0,00 €	52,28 €
Dexamethason 20 mg ⁵	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €
Dexamethason 40 mg ⁵	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	104,84 €	1,77 €	4,44 €	98,63 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,88 €	1,77 €	85,68 €	1 470,43 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIF	201,30 €	1,77 €	10,52 €	189,01 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIF	581,36 €	1,77 €	31,56 €	548,03 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIF	1 151,46 €	1,77 €	63,13 €	1 086,56 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 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. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

⁵ 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 ⁶	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁷					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € ⁵ 50 x 40 mg	186,23 € [1,77 €; 0,00 €]	3,72 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 85,67 €
Paracetamol ⁸ 500 - 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.	23,67 € 5 x 4 mg	16,32 € [1,77 €; 5,58 €]	6,53 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 150,14 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Prämedikation⁷					
Dexamethason 20 mg, oral	118,85 € ⁵ 50 x 40 mg	117,08 € [1,77 €; 0,00 €]	2,34 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 49,17 €
Paracetamol ⁸ 500 – 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.	23,67 € 5 x 4 mg	16,32 € [1,77 €; 5,58 €]	6,53 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 137,09 €

⁶ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

⁷ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Januar 2022)

⁸ 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 ⁹	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben</u>					
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation¹⁰					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ⁵ 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.	23,67 € 5 x 4 mg	16,32 € [1,77 €; 5,58 €]	6,53 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 195,84 €
Famotidin 20 mg, oral	20,15 € ⁵ 100 x 20 mg	17,66 € [1,77 €; 0,72 €]	0,18 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,30 €
Paracetamol ⁸ 500 – 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 €-

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 notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

⁹ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

¹⁰ Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Februar 2022)

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

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				
a) <u>Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben</u>				
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 25. Juli 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. April 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 31. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. April 2022 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 29. Juni 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
----------------	--------------	----------------------------

Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. April 2018	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. August 2022 30. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken