

Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-114

Version: 1.0

Stand: 20.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1940

DOI: 10.60584/A24-114

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.11.2024

Interne Projektnummer

A24-114

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-114>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-114>.

Schlagwörter

Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung

Keywords

Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone, Multiple Myeloma, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hans Josef van Lier.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Plasmozytom / Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e. V. für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Plasmozytom / Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Hort
- Merlin Bittlinger
- Dorothee Ehlert
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Philip Kranz
- Ana Liberman
- Felix Schwarz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Daratumumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.11.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
I 6 Literatur	I.19
I Anhang A Suchstrategien.....	I.20
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.21

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.6
Tabelle 3: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.11
Tabelle 5: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.18

I **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Studie PERSEUS, schematische Darstellung des Studiendesigns I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRAB	Hypercalcaemia, Renal Failure, Anemia, Bone Lesions (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRD	Minimal residual Disease (minimale Resterkrankung)
MRT	Magnetresonanztomographie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.11.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (im Folgenden Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^c bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lenalidomid
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. 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</p> <p>c. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie ist von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren.</p> <p>C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T: Thalidomid; V: Bortezomib</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (19.11.2024) am 26.11.2024 angepasst. Der pU bezieht sich bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier maßgeblich auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2018. Dabei sieht der pU eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifachkombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Diese Festlegung des pU stimmt aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Dossiereinreichung nicht mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA überein. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 26.11.2024. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung identifiziert. Der pU identifiziert auf Basis seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT PERSEUS und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie PERSEUS ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie PERSEUS

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine laufende, offene RCT zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit einer Kombination aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, jeweils gefolgt von autologer Stammzelltransplantation sowie einer Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosistherapie und eine autologe Stammzelltransplantation angezeigt war. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 aufweisen.

In der Studie PERSEUS wurden insgesamt 709 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig dem Interventionsarm (N = 355) oder dem Vergleichsarm (N = 354) zugeteilt.

Die Studienbehandlung erfolgt unterteilt in die 3 Phasen Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Als Induktionstherapie erhalten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen für 4 Zyklen (je 28 Tage) eine Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Im Interventionsarm erfolgt die Behandlung zusätzlich in Kombination mit Daratumumab. Danach schließt sich daran eine Stammzellmobilisierung, eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan und eine autologe Stammzelltransplantation an. Auf die autologe Stammzelltransplantation folgt eine Konsolidierungstherapie (Wirkstoffkombination identisch zur Induktionsphase) mit 2 Zyklen (je 28 Tage) an. In der Erhaltungstherapie erfolgt die Gabe einer Kombinationstherapie aus Daratumumab + Lenalidomid im Interventionsarm bzw. einer Monotherapie mit Lenalidomid im Vergleichsarm in 28-tägigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten von nicht-akzeptabler Toxizität.

Die Behandlung mit Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Interventionsarm entsprach weitgehend der Fachinformation. Die im Vergleichsarm eingesetzte Wirkstoffkombination ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Primärer Endpunkt der Studie PERSEUS ist das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt

Der G-BA hat im Rahmen seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Induktionstherapie folgende Optionen festgelegt:

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie) oder
- Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason

Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason entspricht somit nicht der Festlegung von G-BA.

Für die Konsolidierungstherapie hat der G-BA in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason festgelegt, und zwar nur, sofern diese Kombination bereits in der Induktionstherapie eingesetzt wurde. Davon abweichend wurde im Vergleichsarm der Studie PERSEUS, eine Konsolidierungstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason verabreicht. Dies entspricht somit ebenfalls nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Insgesamt entspricht die in der Studie durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Die Studie PERSEUS ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA somit nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Tabelle 3: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^c bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lenalidomid 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. 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</p> <p>c. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie ist von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren.</p> <p>C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T: Thalidomid; V: Bortezomib</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (im Folgenden Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^c bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lenalidomid
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. 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</p> <p>c. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie ist von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren.</p> <p>C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T: Thalidomid; V: Bortezomib</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (19.11.2024) am 26.11.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Der pU bezieht

sich bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier maßgeblich auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2018 [2]. Dabei sieht der pU eine Induktionstherapie bestehend aus einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifachkombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Diese Festlegung des pU stimmt aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Dossiereinreichung nicht mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 26.11.2024 überein. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4). Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Daratumumab (Stand zum 08.11.2024)
- bibliografische Recherche zu Daratumumab (letzte Suche am 02.10.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Daratumumab (letzte Suche am 09.10.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Daratumumab (letzte Suche am 09.10.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Daratumumab (letzte Suche am 18.12.2024),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

Der pU identifiziert auf Basis seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT PERSEUS [3] und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie PERSEUS ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

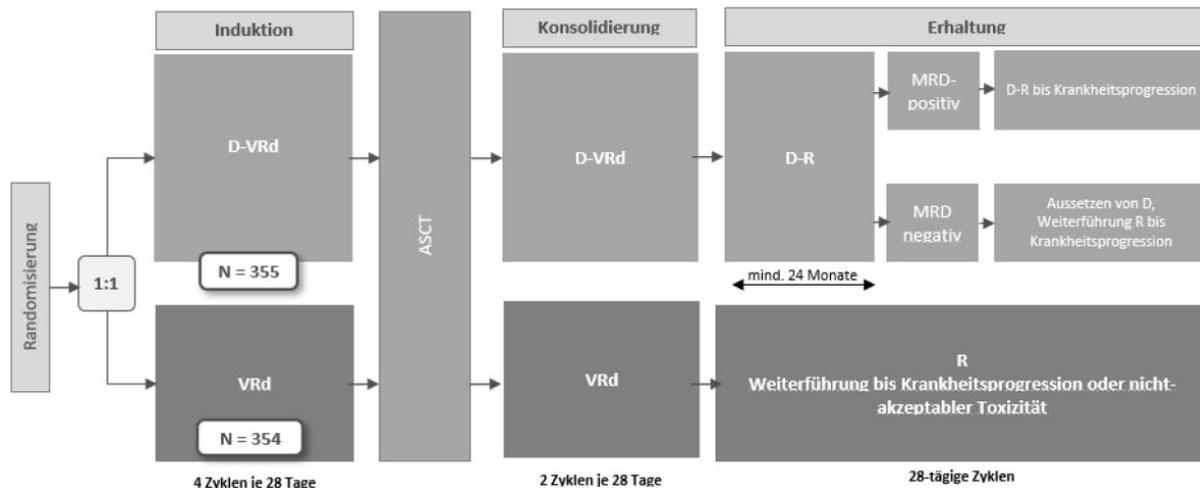
Design der Studie PERSEUS

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine laufende, offene RCT zum Vergleich von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit einer Kombination aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, jeweils gefolgt von autologer Stammzelltransplantation sowie einer Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie (siehe auch weiter unten). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosistherapie und eine autologe Stammzelltransplantation angezeigt war. Es wurden zum einen Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die $\geq 10\%$ monoklonale Plasmazellen im Knochenmark aufwiesen. Zum anderen wurden Patientinnen und Patienten mit einem durch eine Biopsie nachgewiesenen Plasmozytom und dokumentierten multiplen Myelom mit mindestens einer Hyperkalzämie, einer Niereninsuffizienz, einer Anämie oder einer Knochenläsion (CRAB-Kriterien) oder 1 Biomarker für

Malignität (60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark, freie Leichtkettenratio ≥ 100 , 1 fokale Läsion im MRT) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten außerdem zwischen 18 und 70 Jahren alt sein und einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 aufweisen.

In der Studie PERSEUS wurden insgesamt 709 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig dem Interventionsarm (N = 355) oder dem Vergleichsarm (N = 354) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III; basierend auf dem International Staging System) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).

Die Studienbehandlung erfolgt unterteilt in die 3 Phasen Induktion, Konsolidierung und Erhaltung (siehe Abbildung 1). Als Induktionstherapie erhalten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen für 4 Zyklen (je 28 Tage) eine Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Im Interventionsarm erfolgt die Behandlung zusätzlich in Kombination mit Daratumumab. Danach schließt sich daran eine Stammzellmobilisierung, eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan und eine autologe Stammzelltransplantation an. Insgesamt wurde bei 309 (87 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 294 (83 %) im Vergleichsarm eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt. Auf die autologe Stammzelltransplantation folgt eine Konsolidierungstherapie (Wirkstoffkombination identisch zur Induktionsphase) mit 2 Zyklen (je 28 Tage) an. In der Erhaltungstherapie erfolgt die Gabe einer Kombinationstherapie aus Daratumumab + Lenalidomid im Interventionsarm bzw. einer Monotherapie mit Lenalidomid im Vergleichsarm in 28-tägigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten von nicht-akzeptabler Toxizität. Im Interventionsarm wurde die Gabe von Daratumumab bei einem mindestens 12 Monate anhaltendem negativem Status der minimalen Resterkrankung (MRD) und einer bereits mindestens 24 Monate dauernden Erhaltungstherapie beendet.



ASCT: autologe Stammzelltransplantation; D: Daratumumab; d: Dexamethason; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; R: Lenalidomid; V: Bortezomib

Abbildung 1: Studie PERSEUS, schematische Darstellung des Studiendesigns

Die Behandlung mit Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Interventionsarm entspricht weitgehend der Fachinformation [4]. Die im Vergleichsarm eingesetzte Wirkstoffkombination ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Primärer Endpunkt der Studie PERSEUS ist das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt

Der G-BA hat im Rahmen seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Induktionstherapie folgende Optionen festgelegt:

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie) oder
- Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason.

Die in der Studie PERSEUS im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason entspricht somit nicht der Festlegung von G-BA.

Für die Konsolidierungstherapie hat der G-BA in seiner zweckmäßigen Therapie Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason festgelegt, und zwar nur, sofern diese Kombination bereits in der Induktionstherapie eingesetzt wurde. Davon abweichend wurde im Vergleichsarm der Studie PERSEUS, eine Konsolidierungstherapie mit Bortezomib +

Lenalidomid + Dexamethason verabreicht. Dies entspricht somit ebenfalls nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Insgesamt entspricht die in der Studie durchgeführte Induktions- und Konsolidierungstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PERSEUS nicht umgesetzt. Die Studie PERSEUS ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA somit nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^c bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lenalidomid 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. 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</p> <p>c. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie ist von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren.</p> <p>C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T: Thalidomid; V: Bortezomib</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie PERSEUS für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-052; Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms [unveröffentlicht]. 2018.
3. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2024; 390(4): 301-313. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054>.
4. Janssen-Cilag. DARZALEX 1800 mg Injektionslösung [online]. 10.2024 [Zugriff: 27.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
multiple myeloma [Condition or disease] AND ((daratumumab OR humax-CD38) AND (bortezomib OR LDP-341)) [Intervention/Treatment]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(multiple myeloma) AND (daratumumab* OR humax-CD38 OR humaxCD38 OR (humax CD38)) AND (bortezomib* OR LDP-341 OR LDP341 OR (LDP 341))

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
multiple myeloma [Contain all of these terms], daratumumab, humax-CD38, humaxCD38 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk-Management-Plans und dessen Umsetzung.

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen gemäß der behördlich genehmigten Fachinformation von Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung (Stand der Information: Oktober 2024).

Die Angaben der Darzalex® Fachinformation sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Darzalex® zu berücksichtigen.

Die im Folgenden aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels beziehen sich auf alle Anwendungsgebiete, in denen Daratumumab zum Zeitpunkt des vorliegenden Dossiers zugelassen ist, somit auch auf das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet.

Bewertungsgegenständliches Anwendungsgebiet

Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

Darzalex® soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist.

Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten typisiert und gescreent werden.

Das gesamte Blutbild ist während der Behandlung gemäß den Fachinformationen für die in Kombination mit Darzalex® angewendeten Arzneimittel regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden.

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) zu reduzieren, sollen vor und nach der Infusion entsprechende Arzneimittel angewendet werden.

Empfohlene Begleitmedikationen vor / nach Injektion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Anwendung von Darzalex® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung entsprechende Arzneimittel zur Prämedikation (oral oder intravenös) gegeben werden (Details siehe Darzalex® Fachinformation). Nach der Injektion sind ebenfalls entsprechende Arzneimittel vorgesehen (Details siehe Darzalex® Fachinformation). Wenn bei dem Patienten nach den ersten drei Injektionen keine schweren IRRs auftreten, kann die Gabe von Kortikosteroiden nach der Injektion (ausgenommen Kortikosteroide des Hintergrundregimes) abgesetzt werden.

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion die Anwendung kurz- und langwirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine schweren IRRs auftreten, können nach den ersten vier Injektionen die Inhalativa nach der Injektion nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

Zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel vereinbarten Aktualisierungen des Risikomanagement-Plans durch.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

In jedem Mitgliedsstaat soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung von Darzalex® den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials bezüglich einer erhöhten Aufmerksamkeit hinsichtlich bedeutender identifizierter Risiken für die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test zur Bestimmung von Antikörpern gegen Minor-Antigene mit der nationalen zuständigen Behörde abstimmen und

entsprechende Anweisungen zum Umgang damit bereitstellen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll für jeden Mitgliedsstaat, in dem Darzalex® vermarktet wird, sicherstellen, dass das gesamte medizinische Fachpersonal, welches an der Verschreibung, der Abgabe und dem Erhalt dieses Produkts beteiligt ist, sowie die Patienten Zugang zu diesen Anweisungen haben/diese zur Verfügung gestellt bekommen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.7
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.8
II 2.1 Behandlungsdauer	II.9
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Literatur.....	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
DRST	Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis-related Group (deutsche diagnosebezogene Fallgruppe)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
MRD	minimal residual disease (minimale Resterkrankung)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Daratumumab [1]. Demnach wird Daratumumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) geeignet ist, angewendet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den Bedarf an kurativen Therapieansätzen beim multiplen Myelom.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 2 Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom und autologer Ersttransplantation	-	1994–2178
2	GKV-Zielpopulation	87,85	1752–1913

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom und autologer Ersttransplantation

Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autoSZT geeignet ist, zieht der pU die vom Deutschen Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DRST) gemeldeten Fallzahlen autologer Ersttransplantationen heran.

Hierfür legt der pU den Jahresbericht 2023 des DRST [2] zugrunde, dem die Fallzahlen – gemeldet durch die autolog transplantierenden Zentren in Deutschland – für autologe Ersttransplantationen beim multiplen Myelom ab dem Jahr 2013 zu entnehmen sind. Auf Basis der dort enthaltenen Fallzahlen der Jahre 2019 bis 2023 schätzt der pU eine Spanne von 1994 bis 2178 Patientinnen und Patienten mit multipltem Myelom, die innerhalb des Betrachtungsjahres 2024 tatsächlich eine autoSZT erhalten.

Schritt 2: GKV-Zielpopulation

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,85 % [3,4] ermittelt der pU eine Anzahl von 1752 bis 1913 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist vor dem Hintergrund, dass die Fallzahlen des DRST bereits im Verfahren zu Daratumumab aus dem Jahr 2020 im gleichen Anwendungsgebiet zum Abgleich herangezogen wurden [5], nachvollziehbar. Zwar ist auch dieses Vorgehen mit Unsicherheiten verbunden. Beispielsweise ist es denkbar, dass in den Fallzahlen des DRST auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung im Betrachtungsjahr nicht neu diagnostiziert wurde. Andererseits wurden diejenigen Patientinnen und Patienten nicht erfasst, für die zwar zumindest initial eine autoSZT geeignet war, die sie jedoch nicht erhalten haben. In der Gesamtschau wird allerdings in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass diese Unsicherheiten ausreichend gering sind, um die Patientenzahlen als in der Größenordnung plausibel zu bewerten.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im Verfahren zu Daratumumab aus dem Jahr 2020 im gleichen Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Basis des zugehörigen Dossiers [5] eine Anzahl von ca. 1800 bis 1900 Patientinnen und Patienten angegeben [6]. Das damalige Vorgehen des pU, der eine Anzahl von 1802 bis 1901 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelte, wurde in der dazugehörigen Dossierbewertung als in der Größenordnung plausibel bewertet [5,7]. Die im jetzigen Verfahren vom pU angegebene Anzahl von 1752 bis 1913 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt trotz eines abweichenden methodischen Vorgehens in einer ähnlichen Größenordnung und wird in der vorliegenden Bewertung aufgrund der aktuelleren Daten bevorzugt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine

Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der Fallzahlen zur Inzidenz der Jahre 2012 bis 2022 und der Jahre 2017 bis 2022 für den Diagnosecode C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) aus der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) [8] berechnet der pU eine mittlere jährliche Änderungsrate von -0,59 % (auf Basis der Jahre 2012 bis 2022) als untere und von -2,63 % als obere Grenze (auf Basis der Jahre 2017 bis 2022). Für die 5-Jahres-Prävalenz berechnet der pU analog eine mittlere jährliche Änderungsrate von 0,72 % (auf Basis der Jahre 2015 bis 2020) [9,10].

Der pU nimmt sowohl die mittleren Änderungsrate der Inzidenz als auch der 5-Jahres-Prävalenz für die kommenden Jahre bis einschließlich 2029 an.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autoSZT geeignet ist	1752–1913	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.
a. Angabe des pU autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
 - Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
 - Bortezomib + Cyclophosphamid + 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) oder
 - Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autoSZT
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason)
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nach Einreichung des Dossiers benannt. Vor diesem Hintergrund liegen im Dossier keine Kostenangaben zur Induktions- und Konsolidierungstherapie bestehend aus Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason vor. Zudem ist die vom pU dargestellte Induktionstherapie bestehend aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason kein Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie, sodass die zugehörigen Kostenangaben des pU nachfolgend nicht bewertet werden.

Der pU weist die von ihm ermittelten Kosten für eine Hochdosistherapie mit Melphalan und für eine autoSZT ausschließlich für die zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Es ist zu beachten, dass auch bei der zu bewertenden Therapie Kosten für eine Hochdosischemotherapie und autoSZT anfallen.

Für die zu bewertende Therapie berücksichtigt der pU, dass die Induktions- und Konsolidierungsphase vollständig und die Erhaltungstherapie teilweise in das 1. Jahr fallen, und bildet entsprechend pro Jahr eine Summe der Kosten über die Therapiephasen. Dies ist nachvollziehbar. Vor diesem Hintergrund ist es jedoch nicht nachvollziehbar, dass das Vorgehen des pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie abweicht. Hierfür liefert der pU ausschließlich Angaben separat je Therapiephase – statt summiert – und ohne

Berücksichtigung des Anteils der Erhaltungstherapie im 1. Jahr. Dadurch sind die Kostenangaben des pU zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vergleichbar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da für die Wirkstoffe der Erhaltungstherapie [1,11] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dabei wird zwischen dem 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren unterschieden, wenn der Behandlungsmodus zwischen diesen Jahren variiert. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die zu bewertende Therapie unterteilt sich laut Fachinformation von Daratumumab in

- eine Induktionsphase,
- eine anschließende Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und autoSZT,
- eine anschließende Konsolidierungsphase und
- eine anschließende Erhaltungsphase [1].

In der vorliegenden Bewertung wird auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie von einer Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und autoSZT ausgegangen.

In den vom pU berechneten Behandlungsdauern ist die Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und autoSZT nicht berücksichtigt. Bei deren Berücksichtigung kann die Dauer der Erhaltungsphase im 1. Jahr niedriger liegen.

Je Folgejahr berechnet der pU die Anzahl der Behandlungstage auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr und auf Basis von einer auf 1 Nachkommastelle gerundeten Anzahl an Zyklen. Eine Ausnahme hierbei stellt Lenalidomid dar: Für diesen Wirkstoff setzt der pU im Rahmen der zu bewertenden Therapie korrekt eine Behandlung an allen 365 Tagen an, im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nur an 364 Tagen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie lässt sich für die Induktionstherapie Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason der Fachinformation von Bortezomib [12] eine Anzahl von 4 und bei Patientinnen und Patienten, die mindestens teilweise ansprechen, von bis zu 6 Zyklen entnehmen. Der pU geht von 6 Zyklen aus, sodass eine untere Grenze von 4 Zyklen von ihm unberücksichtigt bleibt. Eine Spanne zur Behandlungsdauer von 4 bis 6 Zyklen wäre mithilfe der Hinweise aus der Fachinformation angemessener.

Ebenfalls für die zweckmäßige Vergleichstherapie lässt sich für die Induktionstherapie Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Anzahl von – im Regelfall – 3 bis 4 Zyklen entnehmen [13]. Davon abweichend geht der pU von einem Ende der Behandlung nach 3 Zyklen aus. Dies ist als untere Grenze nachvollziehbar. Als obere Grenze sind 4 Zyklen anzusetzen.

Alle weiteren vom pU berechneten Behandlungsdauern entsprechen den Fachinformationen [1,11,12].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,11,12] bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [13], wobei der pU im Fall von Dosisspannen ausschließlich maximale Dosierungen zugrunde legt (siehe dazu Ausführungen weiter unten). Für die Dosis und das Schema von Dexamethason im Rahmen der zu bewertenden Therapie weist die Fachinformation von Daratumumab u. a. auf Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ hin [1]. Dort wird ausgeführt, dass Dexamethason in der entsprechenden Studie oral oder intravenös verabreicht wurde. Der pU geht bei der Kostenberechnung von Dexamethason durchgehend von einer oralen Gabe aus. Des Weiteren geht aus der Fachinformation hervor, dass Dexamethason an den Tagen der subkutanen Anwendung von Daratumumab als Prä-Injektionsarzneimittel angewendet wurde. Der pU weist die Gaben von Dexamethason als Prä-Injektionsmittel den Arzneimittelkosten und nicht den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu.

Der Verbrauch der Wirkstoffe Bortezomib und Cyclophosphamid richtet sich nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 zugrunde [14].

Für Thalidomid (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) beträgt die anfängliche Dosis 50 mg und wird laut Fachinformation von Bortezomib „nur bei Verträglichkeit von 50 mg ab Woche 3 des Zyklus 1 auf 100 mg und bei Verträglichkeit von 100 mg ab Zyklus 2 auf 200 mg erhöht“ [12]. Der pU legt beide Dosiserhöhungen für seine Berechnungen zugrunde. Die Veranschlagung einer Spanne mit der unveränderten anfänglichen Dosierung von 50 mg als untere Grenze wäre hier angemessener.

Die empfohlene Initialdosis von Lenalidomid als Erhaltungstherapie für die zweckmäßige Vergleichstherapie beträgt 10 mg 1-mal täglich an den Tagen 1 bis 28 des sich wiederholenden Zyklus à 28 Tage [11]. Gemäß Fachinformation kann die Dosis nach 3 Zyklen auf 15 mg 1-mal täglich erhöht werden. Der pU berechnet einen Verbrauch mit anfänglich 10 mg Lenalidomid und der anschließenden möglichen erhöhten Dosis von 15 mg ab Zyklus 4. Hier wäre die

Ausweisung einer Spanne mit der ebenfalls möglichen fortlaufenden Dosis von 10 mg als untere Grenze angemessener.

Die Berechnungen des pU zu Lenalidomid (in den Erhaltungstherapien) beinhalten einen Verwurf, obwohl für diesen Wirkstoff kein Verwurf zu veranschlagen ist, da eine Therapie über 1 Jahr hinaus angenommen wird.

Für Dexamethason – in Kombination mit Bortezomib und Cyclophosphamid – berücksichtigt der pU zwar Verwurf. Mit einer kleineren Packungsgröße (20 Tabletten statt 50 Tabletten) kann jedoch ein geringerer Verwurf erreicht werden.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.11.2024 wieder.

Dabei ist folgendes zu beachten:

- Für Lenalidomid ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.
- Für Cyclophosphamid lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 2000 mg) eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch mit höheren Kosten als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 1000 mg) verbunden ist.

Zur Kostenbestimmung der Hochdosischemotherapie und der autoSZT verwendet der pU entsprechende Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes und ICD-Codes. Mit dem Webgrouper der Diagnosis-related-Group(DRG)-Research Group zum Datenstand des Jahres 2024 [15] ermittelt der pU anschließend 2 German-DRGs (G-DRG):

- A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation) und
- A15D (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme).

Der pU weist dafür entsprechende Kosten in Höhe von 4618,99 € und 15 425,13 € aus. Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, ggf. erfolgter Beatmungsstunden und der Verweildauer können sich unterschiedliche Schweregrade der DRG ergeben, die zu unterschiedlichen Bewertungsrelationen und folglich zu unterschiedlichen DRG-Erlösen führen. Auch können sich abweichende Kosten ergeben, falls die Stammzellentnahme ambulant erfolgt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß der Fachinformation von Daratumumab [1] soll jedoch vor jeder Gabe unter anderem die Prämedikation mit Dexamethason, einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum erfolgen. Zudem können 1-malig Kosten für die Testung auf das Hepatitis-B-Virus angesetzt werden. Laut Fachinformationen von Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [11,12,16,17] fallen auch für sie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. engmaschige Überwachungen verschiedener Blutwerte und Organfunktionen an.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Bortezomib und Cyclophosphamid können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung [18,19] und je angewendetem Behandlungsschema (siehe Abschnitt II 2.1) abweichen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 141 061,60 € im 1. Behandlungsjahr und je Folgejahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 76 194,23 €.

Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) und Darreichungsform von Dexamethason (siehe Abschnitt II 2.2) in der Größenordnung plausibel, obwohl der pU für Lenalidomid u. a. keinen Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags ansetzt (siehe Abschnitt II 2.3) und Teile der Kosten für Dexamethason den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuzuordnen sind (siehe Abschnitt II 2.2).

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Es fallen zusätzlich Kosten für eine Hochdosischemotherapie und autoSZT an, die der pU im Rahmen der zu bewertenden Therapie nicht berücksichtigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Induktionstherapie

Für die Arzneimittelkosten der Induktionstherapien ist folgendes zu beachten:

- Für Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sind die Arzneimittelkosten für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer (6 Zyklen) und Thalidomid-Dosierung als obere

Grenze plausibel. Eine Berechnung der Kosten mithilfe einer Spanne von 4 bis 6 Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) als auch zur Dosierung von Thalidomid (siehe Abschnitt II 2.2) ergibt eine untere Grenze, die niedriger liegt als die Angabe des pU.

- Für Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason sind die Arzneimittelkosten für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer (3 Zyklen) als untere Grenze in der Größenordnung plausibel, obwohl der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße für Dexamethason ansetzt (siehe Abschnitt II 2.3). Eine Berechnung der Kosten mithilfe einer Spanne von 3 bis 4 Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) ergibt eine obere Grenze, die höher liegt als die Angabe des pU.

Für beide Induktionstherapien entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können je Zubereitung und je angewendetem Behandlungsschema abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autoSZT

Für die Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autoSZT können die tatsächlichen Kosten je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, ggf. erfolgter Beatmungstunden und der Verweildauer abweichen.

Erhaltungstherapie

Für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU für Lenalidomid einen Verwurf veranschlagt, obwohl dieser nicht besteht (siehe Abschnitt II 2.2), und keinen Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags ansetzt (siehe Abschnitt II 2.3). Da die Kostenberechnung des pU auf einer Erhöhung der Dosis auf 15 mg basiert, gemäß Fachinformation jedoch auch eine fortlaufende Dosis von 10 mg möglich ist, wäre die Veranschlagung einer Spanne angemessener. Bei einer durchgängigen täglichen Gabe von 10 mg kann ausschließlich die wirtschaftlichste Packungsgröße (63 Hartkapseln) angesetzt werden, wodurch sich niedrigere Kosten für das 1. Behandlungsjahr ergeben.

Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autoSZT geeignet ist	1. Jahr: 138 661,60 je Folgejahr: 76 194,23	0	1. Jahr: 2400 je Folgejahr: 0	1. Jahr: 141 061,60 je Folgejahr: 76 194,23	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer und Darreichungsform von Dexamethason in der Größenordnung plausibel, obwohl der pU für Lenalidomid u. a. keinen Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags ansetzt und Teile der Kosten für Dexamethason den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zuzuordnen sind. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Es fallen zusätzlich Kosten für eine Hochdosischemotherapie und autoSZT an.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich not- wendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Induktionstherapie	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizier- tem multiplen Myelom, für die eine autoSZT geeignet ist					
Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		16 822,85	0	2400	19 222,85	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer und Thalidomid-Dosierung als obere Grenze plausibel. Eine Berechnung der Kosten mithilfe einer Spanne von 4 bis 6 Zyklen als auch zur Dosierung von Thalidomid ergibt eine untere Grenze, die niedriger liegt als die Angabe des pU. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason ^c		2420,87	0	1500	3920,87	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer (3 Zyklen) als untere Grenze in der Größenordnung plausibel, obwohl der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße für Dexamethason ansetzt. Eine Berechnung der Kosten mithilfe einer Spanne von 3 bis 4 Zyklen ergibt eine obere Grenze, die höher liegt als die Angabe des pU. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		keine Angaben				-

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
gefolgt von Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autoSZT	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autoSZT geeignet ist	keine Angaben ^d			20 044,12	Die tatsächlichen Kosten können je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, ggf. erfolgter Beatmungstunden und der Verweildauer abweichen.
gefolgt von Konsolidierungstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason ^e		keine Angaben				-
gefolgt von Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid		1. Jahr: 735,40 je Folgejahr: 691,92	0	0	1. Jahr: 735,40 je Folgejahr: 691,92	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer überschätzt, da der pU für Lenalidomid einen Verwurf veranschlagt, obwohl dieser nicht besteht, und keinen Herstellerrabatt auf Grundlage des Festbetrags ansetzt. Die Ausweisung der Kosten basierend auf einer Spanne zur Dosierung wäre zudem angemessener. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich not- wendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU. Sie sind zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vergleichbar, da der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie – anders als für die zu bewertende Therapie – keine Summe über die Therapiephasen bildet und für die Erhaltungstherapie im 1. Jahr nicht die Anteile der vorherigen Therapiephasen berücksichtigt.</p> <p>b. Kostenangaben beziehen sich auf Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie</p> <p>c. 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 [13]</p> <p>d. Der pU nimmt keine Aufteilung der Jahrestherapiekosten auf die einzelnen Kostenarten vor.</p> <p>e. nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason.</p> <p>autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Er macht keine konkreten Angaben zu den Versorgungsanteilen.

Der pU führt aus, dass Daratumumab sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann. Der Anteil der stationär versorgten Patienten sei nicht schätzbar, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich sei.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation. DARZALEX 1800 mg Injektionslösung; Stand: Oktober 2024.
2. Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie. Jahresbericht 2023. 2023.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2024 [Zugriff: 28.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2024.html?view=main>.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte. Januar - September 2024. 2024.
5. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/#dossier>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab(neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) [online]. 2020 [Zugriff: 14.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4426/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_BAnz.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-15_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms, Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010-2022 [online]. 2024 [Zugriff: 28.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.

9. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms, Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2014-2019 [online]. 2024 [Zugriff: 28.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
10. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
11. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation. REVLIMID Hartkapseln; Stand: September 2023.
12. Janssen-Cilag International. Fachinformation. VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: Mai 2024.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) – Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms. Datum: 20. Mai 2021.
14. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). Stand: 27. März 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html>.
15. DRG Research Group. Diagnosen [online]. 2024. URL: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_diagnosen&view=diagnosen&Itemid=106.
16. Bristol-Myers Squibb. Thalidomid BMS 50 mg Hartkapseln [online]. 07.2023 [Zugriff: 12.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Baxter. Endoxan [online]. 04.2024 [Zugriff: 09.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.