



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

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

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Dezember 2021 (BAnz AT 02.03.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 20. August 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Daratumumab

Beschluss vom: 20. Januar 2022

In Kraft getreten am: 20. Januar 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):

- Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil insbesondere im Endpunkt schwere Organschäden, zudem Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail ein Vor- und ein Nachteil in einzelnen spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ANDROMEDA: Daratumumab + Cyclophosphamid + Bortezomib + Dexamethason **vs.** Cyclophosphamid + Bortezomib + Dexamethason (VCd)

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-100) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	195	n. e. 27 (13,8)	193	n. e. 29 (15,0)	0,90 [0,53; 1,53] 0,706

Morbidität

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
schwere Organschädigung					
	195	n. e. 1 (0,5)	193	n. e. 7 (3,6)	0,12 [0,01; 1,01] 0,020
Endpunktkomponente ² : klinische Manifestation des Herzversagens ^b	195	n. e. 0 (0)	193	n. e. 0 (0)	n. b.
Endpunktkomponente ² : klinische Manifestation des Nierenversagens ^c	195	n. e. 1 (0,5)	193	n. e. 7 (3,6)	0,123 [0,015; 1,006] 0,0202
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^d					
Fatigue	195	2,1 [1,9; 3,7] 116 (59,5)	193	1,9 [1,9; 2,8] 132 (68,4)	0,78 [0,60; 1,00] 0,054

² Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zu Vorgang 2021-08-01-D-715 vom 22.11.2021

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Übelkeit und Erbrechen	195	n. e. [7,8; n. b.] 70 (35,9)	193	8,2 [4,7; n. b.] 80 (41,5)	0,75 [0,54; 1,03] 0,076
Schmerzen	195	4,1 [2,8; 6,5] 107 (54,9)	193	3,8 [2,9; 4,8] 103 (53,4)	1,01 [0,77; 1,34] 0,926
Dyspnoe	195	21,3 [9,7; 21,3] 71 (36,4)	193	3,8 [2,8; 5,7] 99 (51,3)	0,62 [0,45; 0,84] 0,002 AD = 17,5 Monate
Schlaflosigkeit	195	4,6 [2,9; 17,6] 94 (48,2)	193	3,8 [2,9; 6,5] 94 (48,7)	1,01 [0,76; 1,35] 0,934
Appetitverlust	195	6,5 [4,1; n. b.] 86 (44,1)	193	5,0 [3,7; 6,5] 96 (49,7)	0,87 [0,65; 1,17] 0,348
Verstopfung	195	12,3 [3,9; n. b.] 85 (43,6)	193	4,9 [3,3; 14,9] 88 (45,6)	0,91 [0,67; 1,23] 0,527
Diarrhö	195	7,5 [4,7; n. b.] 86 (44,1)	193	6,2 [3,8; 12,2] 88 (45,6)	0,89 [0,66; 1,21] 0,454
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e					
MID: 15 Punkte	195	13,0 [4,7; n. b.] 78 (40,0)	193	4,9 [3,7; 15,4] 87 (45,1)	0,88 [0,65; 1,20] 0,418
MID: 7 Punkte	195	2,2 [1,9; 3,8] 108 (55,4)	193	2,8 [1,9; 2,9] 117 (60,6)	0,90 [0,69; 1,18] 0,458
MID: 10 Punkte	195	3,2 [2,0; 5,5] 103 (52,8)	193	2,9 [2,1; 4,1] 106 (54,9)	0,96 [0,72; 1,26] 0,753

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionskalen^f					
globaler Gesundheitsstatus	195	4,7 [2,8; 7,4] 102 (52,3)	193	2,9 [2,2; 3,8] 112 (58,0)	0,86 [0,66; 1,14] 0,295
körperliche Funktion	195	4,7 [2,8; 12,3] 94 (48,2)	193	3,8 [2,8; 4,7] 106 (54,9)	0,81 [0,61; 1,08] 0,153
Rollenfunktion	195	2,3 [1,9; 4,6] 111 (56,9)	193	2,8 [2,0; 3,7] 121 (62,7)	0,90 [0,69; 1,17] 0,445
emotionale Funktion	195	17,6 [17,6; n. b.] 64 (32,8)	193	5,0 [4,0; n. b.] 82 (42,5)	0,69 [0,50; 0,97] 0,032 AD = 12,6 Monate
kognitive Funktion	195	5,6 [3,9; 7,9] 99 (50,8)	193	3,8 [2,8; 4,7] 110 (57,0)	0,78 [0,59; 1,03] 0,085
soziale Funktion	195	2,8 [1,9; 3,1] 111 (56,9)	193	2,9 [2,0; 3,8] 115 (59,6)	1,01 [0,78; 1,32] 0,931
SF-36					
körperlicher Summenscore (PCS) ^e					
MID: 10,05 Punkte	195	19,3 [19,3; n. b.] 58 (29,7)	193	12,5 [8,5; n. b.] 71 (36,8)	0,76 [0,53; 1,07] 0,117
MID: 5 Punkte	195	3,9 [2,8; 12,9] 94 (48,2)	193	2,8 [2,0; 3,7] 116 (60,1)	0,76 [0,58; 1,00] 0,051

psychischer Summenscore (MCS) ^e					
MID: 10,80 Punkte	195	14,9 [9,3; n. b.] 68 (34,9)	193	n. e. [6,2; n. b.] 69 (35,8)	0,93 [0,67; 1,31] 0,688
MID: 5 Punkte	195	3,8 [2,9; 5,5] 101 (51,8)	193	3,8 [2,9; 5,0] 101 (52,3)	0,98 [0,74; 1,29] 0,874

Nebenwirkungen ^g

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	193	0,1 [0,1; 0,1] 189 (97,9)	188	0,2 [0,1; 0,3] 185 (98,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	193	n. e. [12,0; n. b.] 83 (43,0)	188	n. e. 68 (36,2)	1,01 [0,73; 1,41] 0,943
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	193	3,6 [2,4; 4,9] 119 (61,7)	188	3,5 [2,5; 4,4] 114 (60,6)	1,01 [0,78; 1,32] 0,909
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^h					
	193	n. e. 20 (10,4)	188	n. e. 17 (9,0)	1,04 [0,54; 2,01] 0,895
Spezifische unerwünschte Ereignisse ⁱ					
periphere Neuropathien (HLT, UEs) ^{2,j}	193	n. e. 24 (12,4)	188	n. e. 19 (10,1)	1,036 [0,564; 1,900] 0,9103
Erkrankungen der Haut und des	193	14,9 [6,6; n. b.] 86 (44,6)	188	n. e. 42 (22,3)	1,99 [1,37; 2,91] < 0,001

Endpunkt	Daratumumab + VCd		VCd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unterhautgewebes (SOC, UEs)					
Hypokaliämie (PT, schwere UEs)	193	n. e. 3 (1,6)	188	n. e. 10 (5,3)	0,27 [0,07; 0,997] 0,0495

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
^b definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems oder einer intraaortalen Ballonpumpe
^c definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)
^d Zeit bis zur 1. Verschlechterung, definiert als Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten.
^e Zeit bis zur 1. Verschlechterung
^f Zeit bis zur 1. Verschlechterung, definiert als Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten.
^g Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führen, dass das Hazard Ratio nur einen Vergleich über etwa die ersten 7 Monate nach Randomisierung abbildet.
^h Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente.
ⁱ Auswahl nach der Methodik des IQWiG, Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.
^j periphere Neuropathien mit CTCAE-Grad ≥ 2

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HLT = High Level Term; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; VCd = Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason; vs. = versus

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

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

ca. 440 - 1030 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Dezember 2021):

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

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	133 585,38 €
+ Bortezomib	23 737,44 €
+ Cyclophosphamid	285,88 €
+ Dexamethason	44,49 €
Gesamt	157 653,19 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	332,96 € - 333,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	24	1 944 €

	Cyclophosphamid: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	24	1 944 €
--	---	------	---	----	---------

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:

Die zu der Patientengruppe

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

getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. März 2025 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken