

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

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

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 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 1. September 2022 (BAnz AT 28.09.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden die Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 15. Februar 2018 (BAnz AT 15.03.2018 B3), zuletzt geändert durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juni 2021 (BAnz AT 02.07.2021 B3) zur Patientengruppe a) wie folgt geändert:**

1. Vor Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird dem Abschnitt „Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Mai 2016).“ folgender Abschnitt angefügt:

„Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):

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

2. Nummer 1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird wie folgt geändert:

a) In dem Abschnitt vor der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten:“ wird der Abschnitt nach dem Buchstaben a) durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen“

b) Der Abschnitt unter der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten“ wird wie folgt geändert:

aa) Die Angabe in der Fußnote 1 „¹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-40) und dem Addendum (A18-03), sofern nicht anders indiziert.“ wird durch folgende Angabe ersetzt: „¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-40), sofern nicht anders indiziert.“.

bb) Der Abschnitt nach dem Buchstaben a) wird durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil in dem Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE
<p>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</p>		

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren.
 Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Studie CASTOR (Datenschnitt: 28.06.2021):

Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studiendesign: randomisiert, offen, aktiv kontrolliert

Studie POLLUX (Datenschnitt: 30.09.2021):

Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studiendesign: randomisiert, offen, aktiv kontrolliert

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
CASTOR	251	49,6 [42,2; 62,3] 148 (59,0)	247	38,5 [31,2; 46,2] 171 (69,2)	0,74 [0,59; 0,92] 0,008 11,1 Monate
POLLUX	286	67,6 [53,1; 80,5] 153 (53,5)	283	51,8 [44,0; 60,0] 175 (61,8)	0,73 [0,58; 0,91] 0,005 15,8 Monate
Metaanalyse					0,74 [0,63; 0,86] < 0,001

Morbidität

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
CASTOR	251	16,72 [13,14; 19,38] 195 (77,7)	247	7,06 [6,21; 7,66] 209 (84,6)	0,31 [0,24; 0,39] < 0,0001

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
					9,66 Monate
POLLUX	286	45,80 [34,14; 54,60] 181 (63,3)	283	17,51 [13,93; 20,83] 223 (78,8)	0,47 [0,38; 0,57] < 0,0001 28,29 Monate
Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung^c					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue					
CASTOR	251	1,5 [1,5; 2,1] 180 (71,7)	247	2,1 [1,5; 2,9] 151 (61,1)	1,10 [0,88; 1,38] 0,379
POLLUX	286	1,9 [1,3; 2,0] 203 (71,0)	283	2,0 [1,9; 2,8] 193 (68,2)	1,08 [0,89; 1,33] 0,431
Metaanalyse					1,09 [0,94; 1,26] 0,266
Übelkeit und Erbrechen					
CASTOR	251	6,8 [5,0; 9,7] 133 (53,0)	247	n. e. [7,9; n. b.] 79 (32,0)	1,31 [0,98; 1,74] 0,069
POLLUX	286	13,0 [9,3; 16,9] 156 (54,5)	283	10,2 [5,8; 15,6] 145 (51,2)	0,89 [0,70; 1,12] 0,309
Metaanalyse					1,04 [0,87; 1,25] 0,677
Schmerzen					
CASTOR	251	3,5 [2,8; 4,0] 156 (62,2)	247	3,6 [2,8; 4,9] 125 (50,6)	1,04 [0,82; 1,33] 0,738

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
POLLUX	286	5,6 [3,8; 10,3] 176 (61,5)	283	5,6 [3,7; 7,5] 174 (61,5)	0,89 [0,72; 1,11] 0,298
Metaanalyse					0,95 [0,81; 1,12] 0,566
Dyspnoe					
CASTOR	251	3,6 [2,8; 4,9] 145 (57,8)	247	2,9 [2,3; 4,3] 128 (51,8)	0,92 [0,72; 1,18] 0,512
POLLUX	286	4,7 [2,9; 6,6] 176 (61,5)	283	5,7 [3,8; 8,4] 168 (59,4)	1,02 [0,82; 1,26] 0,876
Metaanalyse					0,98 [0,83; 1,15] 0,766
Schlaflosigkeit					
CASTOR	251	2,4 [2,1; 3,5] 152 (60,6)	247	2,9 [2,1; 5,7] 118 (47,8)	1,08 [0,84; 1,39] 0,538
POLLUX	286	6,6 [4,7; 9,2] 163 (57,0)	283	3,8 [2,9; 5,8] 171 (60,4)	0,83 [0,67; 1,03] 0,092
Metaanalyse					0,93 [0,79; 1,09] 0,367
Appetitverlust					
CASTOR	251	5,0 [4,2; 6,9] 138 (55,0)	247	6,0 [4,6; 7,0] 109 (44,1)	1,06 [0,82; 1,38] 0,632
POLLUX	286	7,2 [4,9; 10,3]	283	9,6 [5,3; 14,1]	1,12 [0,90; 1,40]

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
		170 (59,4)		148 (52,3)	0,317
Metaanalyse					1,09 [0,92; 1,30] 0,293
Verstopfung					
CASTOR	251	8,8 [4,2; 16,6] 120 (47,8)	247	6,2 [4,5; n. b.] 100 (40,5)	1,01 [0,77; 1,33] 0,948
POLLUX	286	4,7 [2,9; 7,0] 162 (56,6)	283	3,3 [2,0; 5,7] 165 (58,3)	0,87 [0,70; 1,08] 0,214
Metaanalyse					0,92 [0,78; 1,09] 0,346
Diarrhö					
CASTOR	251	5,7 [4,2; 9,1] 141 (56,2)	247	6,6 [4,9; 10,1] 98 (39,7)	1,16 [0,89; 1,52] 0,284
POLLUX	286	5,7 [4,7; 7,6] 195 (68,2)	283	5,7 [4,6; 7,7] 190 (67,1)	0,90 [0,73; 1,11] 0,332
Metaanalyse					0,99 [0,84; 1,17] 0,916
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung) ^d					
CASTOR	251	10,1 [5,6; 28,2] 115 (45,8)	247	6,4 [4,4; n. b.] 98 (39,7)	0,88 [0,66; 1,16] 0,366
POLLUX	286	11,2	283	11,6	1,02

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
		[7,9; 21,1] 145 (50,7)		[8,9; 18,6] 129 (45,6)	[0,80; 1,30] 0,896
Metaanalyse					0,96 [0,80; 1,15] 0,647

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung^e					
Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitszustand					
CASTOR	251	3,5 [2,8; 6,1] 139 (55,4)	247	4,0 [2,9; 5,1] 118 (47,8)	0,97 [0,76; 1,25] 0,831
POLLUX	286	4,7 [2,9; 7,4] 169 (59,1)	283	4,7 [2,9; 7,5] 169 (59,7)	0,92 [0,74; 1,15] 0,463
Metaanalyse					0,94 [0,80; 1,11] 0,475
körperliche Funktion					
CASTOR	251	4,4 [3,6; 5,7] 154 (61,4)	247	4,3 [3,5; 5,9] 119 (48,2)	0,98 [0,76; 1,26] 0,889
POLLUX	286	6,0	283	7,5	1,01

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
		[4,0; 8,6] 169 (59,1)		[5,6; 10,2] 162 (57,2)	[0,81; 1,26] 0,909
Metaanalyse					1,00 [0,84; 1,18] 0,971
Rollenfunktion					
CASTOR	251	2,3 [1,6; 2,9] 165 (65,7)	247	2,8 [2,1; 3,8] 131 (53,0)	1,18 [0,93; 1,49] 0,174
POLLUX	286	3,7 [2,8; 4,7] 195 (68,2)	283	3,1 [2,8; 4,7] 186 (65,7)	0,97 [0,79; 1,19] 0,770
Metaanalyse					1,06 [0,90; 1,23] 0,495
emotionale Funktion					
CASTOR	251	6,0 [4,5; 10,5] 131 (52,2)	247	4,9 [3,5; 7,1] 110 (44,5)	0,83 [0,64; 1,08] 0,169
POLLUX	286	6,6 [4,7; 11,4] 150 (52,4)	283	8,4 [4,9; 13,0] 143 (50,5)	1,04 [0,82; 1,31] 0,768
Metaanalyse					0,94 [0,79; 1,12] 0,492
kognitive Funktion					
CASTOR	251	3,5 [2,8; 4,2] 152 (60,6)	247	3,5 [2,3; 4,9] 124 (50,2)	0,95 [0,74; 1,21] 0,671
POLLUX	286	4,9 [3,8; 7,4] 192 (67,1)	283	4,7 [3,1; 6,6] 174 (61,5)	0,96 [0,78; 1,19] 0,703

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Metaanalyse					0,96 [0,81; 1,12] 0,580
soziale Funktion					
CASTOR	251	2,9 [2,2; 3,6] 171 (68,1)	247	3,0 [2,2; 4,2] 130 (52,6)	1,12 [0,88; 1,42] 0,352
POLLUX	286	3,8 [3,0; 6,5] 181 (63,3)	283	2,9 [2,0; 4,6] 190 (67,1)	0,80 [0,65; 0,99] 0,038 0,9 Monate
Metaanalyse					0,93 [0,79; 1,08] 0,343

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
CASTOR	243	0,03 [0,03; 0,10] 241 (99,2)	237	0,3 [0,3; 0,5] 226 (95,4)	-
POLLUX	283	0,03 [n. b.] 282 (99,6)	281	0,2 [0,1; 0,3] 274 (97,5)	-
Metaanalyse					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
CASTOR	243	14,4 [6,7; 29,0] 134 (55,1)	237	n. e. 81 (34,2)	1,31 [0,98; 1,76] 0,071
POLLUX	283	14,3 [9,7; 17,5] 205 (72,4)	281	15,6 [11,8; 23,2] 148 (52,7)	1,08 [0,87; 1,35] 0,468
Metaanalyse					1,16 [0,97; 1,38] 0,102
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
CASTOR	243	1,2 [0,9; 1,2] 201 (82,7)	237	1,8 [1,2; 3,5] 151 (63,7)	1,40 [1,13; 1,75] 0,002 0,6 Monate
POLLUX	283	1,0 [0,7; 1,4] 262 (92,6)	281	3,4 [2,3; 4,7] 231 (82,2)	1,37 [1,14; 1,65] < 0,001 2,4 Monate
Metaanalyse					1,38 [1,20; 1,59] < 0,001
Effektmodifikation durch das Merkmal "ISS-Stadium"					
ISS-Stadium					
CASTOR					
Stadium I	98	1,4 [1,1; 3,0] 79 (80,6)	92	5,4 [2,1; n. b.] 45 (48,9)	1,77 [1,22; 2,58] 0,003 4,0 Monate
Stadium II	92	1,2 [0,7; 1,9] 76 (82,6)	97	1,3 [1,1; 2,9] 70 (72,2)	1,13 [0,81; 1,58] 0,462
Stadium III	53	0,5	48	0,7	1,39

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
		[0,3; 0,7] 46 (86,8)		[0,5; 1,7] 36 (75,0)	[0,89; 2,15] 0,148
POLLUX					
Stadium I	136	0,8 [0,7; 1,8] 123 (90,4)	139	7,1 [3,7; 9,9] 107 (77,0)	1,66 [1,28; 2,16] < 0,001 6,3 Monate
Stadium II	93	1,4 [0,7; 2,7] 89 (95,7)	86	2,4 [1,5; 3,8] 74 (86,0)	1,05 [0,77; 1,44] 0,759
Stadium III	54	0,7 [0,7; 1,1] 50 (92,6)	56	1,2 [0,5; 2,3] 50 (89,3)	1,20 [0,81; 1,78] 0,369
					Interaktion: 0,019 ^h
Metaanalyse					
Stadium I					1,70 [1,37; 2,10] ^h < 0,001 ^h
Stadium II					1,09 [0,86; 1,37] ^h 0,476 ^h
Stadium III					1,28 [0,95; 1,72] ^h 0,099 ^h
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion					
CASTOR	Auswertung nicht geeignet ^f				
POLLUX					
periphere Neuropathie ANE (HLT, schwere UE) ^g					
CASTOR	243	n. e.	237	n. e.	0,67

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
		14 (5,8)		17 (7,2)	[0,32; 1,38] 0,276
Erbrechen (PT, UE)					
CASTOR	243	n. e. 30 (12,3)	237	n. e. 9 (3,8)	2,89 [1,35; 6,18] 0,006
POLLUX	283	n. e. 66 (23,3)	281	n. e. 20 (7,1)	2,94 [1,77; 4,88] < 0,001
Metaanalyse					2,92 [1,92; 4,46] < 0,001 ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)					
CASTOR	243	1,9 [1,2; 14,8] 137 (56,4)	237	n. e. 95 (40,1)	1,62 [1,24; 2,12] < 0,001
POLLUX	283	3,5 [1,6; 8,9] 184 (65,0)	281	9,9 [6,7; 14,9] 163 (58,0)	1,21 [0,98; 1,51] 0,080
Metaanalyse					1,36 [1,15; 1,61] < 0,001 ^h
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE)					
CASTOR	243	n. e. 36 (14,8)	237	n. e. 12 (5,1)	2,36 [1,20; 4,64] 0,013
POLLUX	283	n. e. 43 (15,2)	281	n. e. 24 (8,5)	1,28 [0,76; 2,15] 0,354
Metaanalyse					1,61 [1,06; 2,43] 0,024 ^h

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Diarrhö (PT, schwere UE)					
CASTOR	243	n. e. 10 (4,1)	237	n. e. 3 (1,3)	3,00 [0,81; 11,14] 0,101
POLLUX	283	n. e. 29 (10,2)	281	n. e. 11 (3,9)	1,83 [0,90; 3,72] 0,096
Metaanalyse					2,05 [1,10; 3,82] 0,024 ^h
Hypertonie (PT, schwere UE)					
CASTOR	243	n. e. 18 (7,4)	237	n. e. 2 (0,8)	7,01 [1,60; 30,71] 0,010
POLLUX	283	n. e. 15 (4,6)	281	n. e. 5 (1,8)	1,82 [0,64; 5,20] 0,266
Metaanalyse					2,86 [1,22; 6,72] 0,016 ^h
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Daten aus: Dossier zu Daratumumab Modul 4A vom 31.03.2022 ^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). ^d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). ^e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). ^f Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch zusätzlich über die spezifischen UEs erfasst. ^g Dieses UE ist spezifisch für den Wirkstoff Bortezomib und daher für die Studie POLLUX nicht relevant. ^h Berechnung des IQWiG					
Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; ANE = anderswo nicht erfasst; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLT = High Level Term; HR = Hazard Ratio; ISS = Internationales Staging System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen					

Endpunkt	Daratumumab-Arm		Vergleichsarm		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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus					

“

3. Nummer 2 „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ wird wie folgt geändert:

- a) In die Überschrift werden nach den Wörtern „Anzahl der“ die Wörter „Patientinnen und“ eingefügt.
- b) Der Abschnitt nach dem Buchstaben a) wird durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

”

- a) Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben
ca. 4 700 bis 7 000 Patientinnen und Patienten“.

4. Die Angaben in Nummer 3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt ersetzt:

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Darzalex (Wirkstoff: Daratumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juni 2022):

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

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung sind seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den

durch Daratumumab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. Coombs-Test). Die durch Daratumumab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.“

5. Nummer 4 „Therapiekosten“ wird wie folgt geändert:

a) Unter der Überschrift „Jahrestherapiekosten:“ wird folgender Satz eingefügt:

„Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.“

b) Der Abschnitt nach dem Buchstaben a) wird durch folgenden Abschnitt a) ersetzt:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	133 585,38 €
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	108,01 €
Gesamt	134 975,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	343,77 € - 344,44 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	121 969,26 €
Bortezomib	27 823,68 €
Dexamethason	147,69 €
Gesamt	149 940,63 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	294,09 € - 294,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>	
Bortezomib	27 823,68 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	20 920,24 €
Gesamt	48 743,92 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	13 911,84 € - 27 823,68 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Dexamethason	104,56 € - 169,36 €
Gesamt	14 016,40 € - 27 993,04 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	312,87 €
Gesamt	1 595,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 225,80 €
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	186,01 €
Gesamt	89 694,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	363,16 € - 364,03 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	81 879,52 €
Lenalidomid	1 282,19 €
Dexamethason	193,68 €
Gesamt	83 355,39 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	154 432,44 €
Dexamethason	243,53 €
Gesamt	154 675,97 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 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:					
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Tag 4 21-Tage Zyklus	8	648 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1 296 €- 2 592 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. - 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1. - 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	6 156 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	81 €	6	78	6 318 €

	parenteralen Zubereitung				
--	-----------------------------	--	--	--	--

“

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.
2. Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses vom 15. Februar 2018 (Banz AT 15.03.2018 B3) zuletzt geändert durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juni 2021 (Banz AT 02.07.2021 B3) wird aufgehoben.

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzerbewerungsverfahren.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.