

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, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet,
Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 22. März 2019 (BAnz AT 16.05.2019 B5) zuletzt geändert am 19. Januar 2023 werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 18. März 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Daratumumab

Beschluss vom: 16. Mai 2024

In Kraft getreten am: 16. Mai 2024

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. August 2018):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber Bortezomib, Melphalan und Prednison

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vorteil beim Symptom Fatigue
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vorteil in der Funktionsskala globaler Gesundheitsstatus.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteile bei spezifischen UEs.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Offene, randomisierte Phase III-Studien ALCYONE, OCTANS

- Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP) vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP)
- ALCYONE: finaler Datenschnitt vom 31. Mai 2023 (nach 382 Todesereignissen), zusätzlich für den Endpunkt Gesamtüberleben: ursprünglich geplanter finaler Datenschnitt vom 14. Oktober 2021 (nach 330 Todesereignissen)
- OCTANS: finaler Datenschnitt vom 23. Dezember 2022
- Metaanalytische Zusammenfassung beider Studien, außer für einige spezifische UEs (nur ALCYONE)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-127) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben (ursprünglich geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben der Studie ALCYONE^b, Datenschnitt 14.10.2021)					
ALCYONE	350	n. e. 143 (40,9)	356	53,59 [46,32; 60,91] 187 (52,5)	0,66 [0,53; 0,82]; < 0,001 ^c AD: n.b.
OCTANS	146	n. e. [54,67; n. b.] 33 (22,6)	74	n. e. [41,49; n. b.] 23 (31,1)	0,60 [0,35; 1,03]; 0,060 ^c
Gesamt					0,65 [0,53; 0,80]; < 0,001 ^d
Gesamtüberleben (finale Analyse zum Gesamtüberleben der Studie ALCYONE^e, Datenschnitt 31.05.2023)					
ALCYONE	350	82,96 [72,48; n. b.] 172 (49,1)	356	53,59 [46,32; 60,91] 217 (61,0)	0,65 [0,53; 0,80]; < 0,001 ^c AD: +29,37 Monate
OCTANS	146	n. e. [54,67; n. b.] 33 (22,6)	74	n. e. [41,49; n. b.] 23 (31,1)	0,60 [0,35; 1,03]; 0,060 ^c
Gesamt					0,64 [0,53; 0,78]; < 0,001 ^f

Morbidität

Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^g					
ALCYONE	350	36,40 [32,13; 45,67] 235 (67,1)	356	19,29 [18,00; 20,66] 294 (82,6)	0,43 [0,36; 0,52]; < 0,0001 AD: + 17,11 Monate
OCTANS	146	38,67 [30,55; 44,16] 73 (50,0)	74	19,15 [15,13; 22,08] 46 (62,2)	0,35 [0,23; 0,52]; < 0,0001 AD: + 19,52 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^h)					
Fatigue					
ALCYONE	350	45,93 [24,05; 68,83] 137 (39,1)	356	17,05 [11,60; 33,38] 135 (37,9)	0,78 [0,61; 1,00]; 0,049 AD: + 28,88 Monate
OCTANS	146	17,97 [8,41; 34,86] 74 (50,7)	74	8,80 [5,55; n. b.] 34 (45,9)	0,71 [0,46; 1,09]; 0,117
Gesamt					0,76 [0,61; 0,94]; 0,013 ^f
Übelkeit und Erbrechen					
ALCYONE	350	77,31 [59,40; n. b.] 109 (31,1)	356	n. e. [33,74; n. b.] 95 (26,7)	0,87 [0,66; 1,16]; 0,344
OCTANS	146	51,19 [33,02; n. b.] 49 (33,6)	74	n. b. [21,78; n. b.] 16 (21,6)	1,18 [0,65; 2,14]; 0,588
Gesamt					0,92 [0,71; 1,19]; 0,521 ^f

Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Schmerzen					
ALCYONE	350	79,47 [44,65; n. b.] 118 (33,7)	356	33,38 [18,14; 39,88] 116 (32,6)	0,75 [0,57; 0,98]; 0,033 AD: +46,09 Monate
OCTANS	146	44,09 [18,20; n. b.] 62 (42,5)	74	27,43 [11,14; n. b.] 25 (33,8)	1,01 [0,62; 1,64]; 0,966
Gesamt					0,80 [0,64; 1,02]; 0,072 ^f
Dyspnoe					
ALCYONE	350	58,32 [34,56; n. b.] 125 (35,7)	356	n. e. [33,64; n. b.] 91 (25,6)	1,07 [0,81; 1,41]; 0,623
OCTANS	146	n. e. [33,71; n. b.] 51 (34,9)	74	n. b. [21,55; n. b.] 18 (24,3)	1,21 [0,69; 2,10]; 0,502
Gesamt					1,10 [0,86; 1,41]; 0,467 ^f
Schlaflosigkeit					
ALCYONE	350	44,16 [31,38; 63,05] 132 (37,7)	356	45,67 [25,10; n. b.] 111 (31,2)	0,90 [0,69; 1,16]; 0,410
OCTANS	146	n. e. [17,35; n. b.] 59 (40,4)	74	17,51 [11,11; n. b.] 29 (39,2)	0,82 [0,52; 1,30]; 0,409
Gesamt					0,88 [0,70; 1,10]; 0,267 ^f

Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Appetitverlust					
ALCYONE	350	n. e. [36,01; n. b.] 116 (33,1)	356	55,13 [34,59; n. b.] 93 (26,1)	0,98 [0,74; 1,30]; 0,896
OCTANS	146	49,54 [33,02; n. b.] 51 (34,9)	74	n. e. [11,11; n. b.] 23 (31,1)	0,84 [0,51; 1,39]; 0,488
Gesamt					0,94 [0,74; 1,21]; 0,648 ^f
Verstopfung					
ALCYONE	350	n. b. [52,96; n. b.] 108 (30,9)	356	n. e. [39,88; n. b.] 92 (25,8)	0,88 [0,66; 1,18]; 0,394
OCTANS	146	n. e. [32,89; n. b.] 48 (32,9)	74	24,02 [22,05; n. b.] 21 (28,4)	0,85 [0,50; 1,45]; 0,548
Gesamt					0,87 [0,68; 1,13]; 0,297 ^f
Diarrhö					
ALCYONE	350	n. e. [62,39; n. b.] 104 (29,7)	356	n. e. 81 (22,8)	0,96 [0,71; 1,30]; 0,806
OCTANS	146	n. e. [33,68; n. b.] 47 (32,2)	74	n. e. [22,05; n. b.] 15 (20,3)	1,07 [0,58; 1,97]; 0,827
Gesamt					0,98 [0,75; 1,29]; 0,888 ^f

Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung¹)					
ALCYONE	350	n. e. 72 (20,6)	356	n. e. [55,79; n. b.] 67 (18,8)	0,81 [0,57; 1,14]; 0,217 ^c
OCTANS	146	n. e. 37 (25,3)	74	n. e. [32,85; n. b.] 13 (17,6)	1,00 [0,52; 1,91]; 0,995 ^c
Gesamt					0,85 [0,62; 1,15]; 0,293 ^f

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^j					
globaler Gesundheitsstatus					
ALCYONE	350	85,78 [68,83; n. b.] 105 (30,0)	356	44,45 [29,44; 66,89] 106 (29,8)	0,72 [0,55; 0,95]; 0,023 AD: + 41,33 Monate
OCTANS	146	44,09 [32,72; n. b.] 51 (34,9)	74	27,43 [22,05; n. b.] 22 (29,7)	0,78 [0,47; 1,31]; 0,354
Gesamt					0,73 [0,58; 0,93]; 0,012 ^f
körperliche Funktion					
ALCYONE	350	n. e. [61,08; n. b.] 102 (29,1)	356	39,88 [32,66; n. b.] 98 (27,5)	0,76 [0,57; 1,01]; 0,063
OCTANS	146	44,09 [32,92; n. b.] 51 (34,9)	74	n. e. [18,37; n. b.] 19 (25,7)	1,08 [0,63; 1,85]; 0,791
Gesamt					0,82 [0,64; 1,06]; 0,126 ^f
Rollenfunktion					
ALCYONE	350	45,90 [28,06; 62,23] 134 (38,3)	356	25,04 [16,85; 39,88] 126 (35,4)	0,83 [0,64; 1,06]; 0,138
OCTANS	146	n. e. [33,68; n. b.] 54 (37,0)	74	27,43 [8,80; n. b.] 27 (36,5)	0,71 [0,43; 1,15]; 0,162
Gesamt					0,80 [0,64; 1,01]; 0,056 ^f

Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
emotionale Funktion					
ALCYONE	350	n. b. [60,62; n. b.] 100 (28,6)	356	55,79 [45,67; n. b.] 79 (22,2)	0,89 [0,65; 1,21]; 0,451
OCTANS	146	n. e. [33,71; n. b.] 45 (30,8)	74	n. e. 15 (20,3)	1,01 [0,55; 1,85]; 0,972
Gesamt					0,91 [0,69; 1,20]; 0,522 ^f
kognitive Funktion					
ALCYONE	350	22,67 [11,50; 31,84] 166 (47,4)	356	23,36 [11,76; 25,10] 134 (37,6)	0,98 [0,77; 1,25]; 0,863
OCTANS	146	16,62 [8,77; 28,35] 76 (52,1)	74	20,37 [8,35; n. b.] 29 (39,2)	0,98 [0,63; 1,53]; 0,948
Gesamt					0,98 [0,79; 1,21]; 0,852 ^f
soziale Funktion					
ALCYONE	350	60,35 [28,02; n. b.] 131 (37,4)	356	34,30 [17,91; 61,01] 114 (32,0)	0,89 [0,69; 1,16]; 0,388
OCTANS	146	21,88 [11,24; 33,61] 71 (48,6)	74	21,52 [8,35; n. b.] 28 (37,8)	0,90 [0,57; 1,43]; 0,667
Gesamt					0,89 [0,71; 1,12]; 0,324 ^f

Nebenwirkungen^k

Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)					
ALCYONE	346	0,20 [0,13; 0,26] 338 (97,7)	354	0,26 [0,26; 0,33] 342 (96,6)	–
OCTANS	144	0,03 [0,03; 0,07] 144 (100,0)	71	0,16 [0,10; 0,20] 71 (100,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
ALCYONE	346	35,91 [23,46; 52,27] 186 (53,8)	354	– 117 (33,1)	1,17 [0,91; 1,50]; 0,216
OCTANS	144	20,96 [10,64; n. b.] 75 (52,1)	71	n. b. [n. b.; n. b.] 28 (39,4)	1,12 [0,72; 1,75]; 0,620
Gesamt					1,16 [0,93; 1,44]; 0,187 ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)					
ALCYONE	346	0,61 [0,49; 0,95] 291 (84,1)	354	0,95 [0,72; 1,08] 277 (78,2)	1,07 [0,90; 1,27]; 0,459
OCTANS	144	0,38 [0,26; 0,46] 133 (92,4)	71	0,66 [0,33; 0,82] 61 (85,9)	1,32 [0,96; 1,82]; 0,084
Gesamt					1,12 [0,96; 1,31]; 0,138 ^f

Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (mindestens 1 Therapiekomponente)					
ALCYONE	346	n. e. 46 (13,3)	354	– ^l 40 (11,3)	0,81 [0,51; 1,29]; 0,382
OCTANS	144	n. e. 20 (13,9)	71	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (8,5)	1,38 [0,55; 3,51]; 0,495
Gesamt					0,90 [0,60; 1,36]; 0,623 ^f
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion					
ALCYONE	keine geeigneten Daten ^m				
OCTANS					
periphere Neuropathie (HLT, schwere UEs)					
ALCYONE	346	n. e. 10 (2,9)	354	n. e. 18 (5,1)	0,55 [0,25; 1,19]; 0,128
OCTANS	144	n. e. 5 (3,5)	71	n. e. 2 (2,8)	1,09 [0,21; 5,66]; 0,919
Gesamt					0,62 [0,31; 1,26]; 0,189
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)					
ALCYONE	346	n. e. [76,52; n. b.] 108 (31,2)	354	– ^l 53 (15,0)	1,43 [1,002; 2,04]; 0,048 AD: n.b.

Endpunkt Studie	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)					
ALCYONE	346	n. e. 32 (9,2)	354	n. e. 8 (2,3)	2,38 [1,04; 5,44]; 0,040 AD: n.b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)					
ALCYONE	346	47,77 [31,08; n. b.] 154 (44,5)	354	n. e. 74 (20,9)	1,94 [1,45; 2,60]; p < 0,001 AD: n.b.
<p>a) HR, KI und p-Wert: Cox Proportional Hazard-Modell, stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), bei der Studie ALCYONE außerdem nach Region (Europa vs. andere), jeweils Berechnung des IQWiG; Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied, eigene Berechnung</p> <p>b) Unter Berücksichtigung der ursprünglich geplanten Analyse nach 330 Todesereignissen in der Studie ALCYONE. Gemäß Tragenden Gründen zum Beschluss vom 02.12.2021 wurden die 330 Ereignisse am 14.10.2021 erreicht.</p> <p>c) p-Wert: Log-Rang-Test, stratifiziert nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), bei der Studie ALCYONE außerdem nach Region (Europa vs. andere).</p> <p>d) Berechnung einer FEM-Metaanalyse durch das IQWiG</p> <p>e) Unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts der Studie ALCYONE nach ca. 382 Todesereignissen (Datenschnitt am 31.05.2023)</p> <p>f) FEM-Metaanalyse des pharmazeutischen Unternehmers auf Grundlage der aggregierten Effektschätzungen der Studien ALCYONE und OCTANS</p> <p>g) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>h) Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>i) Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>j) Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>k) 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 HR nur etwa die ersten 14 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>l) keine plausiblen Angaben</p> <p>m) Auswertungen nicht geeignet für Vergleich zwischen den Studienarmen, da nur Ereignisse im Zusammenhang mit einer Daratumumab-Gabe erhoben wurden</p>					

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FEM = Modell mit gemeinsamem Effekt (fixed effect metaanalysis); 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; SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

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

ca. 3 450 – 3 680 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: 4. April 2024):

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

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

Gemäß der Vorgaben der 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.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab	127 016,28 €
Bortezomib	6 794,27 €
Melphalan	312,20 €
Prednison	73,75 €
Gesamt:	134 196,50 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	300,43 € – 303,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	136 512,82 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	107,90 €
Gesamt:	137 084,12 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	346,75 € - 350,05 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Bortezomib	8 895,59 €
Melphalan	312,20 €
Prednison	98,34 €
Gesamt:	9 306,12 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
<i>Induktion</i>	
Bortezomib	5 603,52 €
Lenalidomid	190,12 €
Dexamethason	168,97 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Folgebehandlung</i>	
Lenalidomid	249,53 €
Dexamethason	104,18 €
Gesamt:	6 316,31 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	106,40 €
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Thalidomid	27 853,67 €
Melphalan	346,89 €
Prednison	136,88 €
Gesamt:	28 337,43 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	106,40 €
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason	
Bortezomib	12 187,66 €
Cyclophosphamid	690,32 €
Dexamethason	517,91 €
Gesamt:	13 395,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

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, Melphalan und Prednison)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4 – 8	38,8	3 880 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib (in Kombination mit Melphalan und Prednison)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4 – 8	50,8	5 080 €
Bortezomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32	3 200 €
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
	Cyclophosphamid: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken