



# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)**

Vom 15. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Februar 2018 (BAnz AT 23.02.2018 B3), wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. Dezember 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Daratumumab wie folgt ergänzt:

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

## Daratumumab

Beschluss vom: 15. Februar 2018  
In Kraft getreten am: 15. Februar 2018  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2017):

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.

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Mai 2016):

Darzalex ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

- a) Daratumumab 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.

#### **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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:**

- a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

- Studie POLLUX:  
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
- Studie CASTOR:  
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt: 30.06.2016)					
POLLUX	286	n.e. 40 (14,0)	283	n.e. 56 (19,8)	0,63 [0,42; 0,95] 0,027 <sup>b)</sup>
CASTOR	251	n.e. 37 (14,7)	247	n.e. 58 (23,5)	0,63 [0,42; 0,96] 0,029 <sup>b)</sup>
Metaanalyse					0,63 [0,47; 0,84] 0,002 <sup>d)</sup>

<sup>1</sup>Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-40) und dem Addendum (A18-03), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>e)f)</sup> (2. Datenschnitt: 30.06.2016)					
POLLUX	286	n. e. [n.a.; n.a.] 66 (23,1)	283	17,51 [13,93; n.a.] 135 (47,7)	0,37 [0,28; 0,50] < 0,0001
CASTOR	251	n.e. [12,56; n.a.] 100 (39,8)	247	7,06 [6,21; 7,66] 177 (71,7)	0,33 [0,26; 0,43] < 0,0001
EQ-5D-VAS (Gesundheitszustand) (1. Datenschnitt: 07.03.2016/11.01.2016) <sup>g)</sup>					
Verschlechterung ≥ 7 Punkte					
POLLUX	286	3,8 [k. A.] 170 (59,4)	283	3,7 [k. A.] 166 (58,7)	0,97 [0,78; 1,21] 0,780
CASTOR	251	2,8 [k. A.] 142 (56,6)	247	2,9 [k. A.] 136 (55,1)	1,00 [0,79; 1,28] 0,981
Metaanalyse					0,98 [0,84; 1,16] 0,841 <sup>d)</sup>
Verschlechterung ≥ 10 Punkte					
POLLUX	286	4,9 [k. A.] 152 (53,1)	283	4,7 [k. A.] 149 (52,7)	0,97 [0,77; 1,21] 0,759
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 127 (50,6)	247	3,5 [k. A.] 121 (49,0)	0,97 [0,75; 1,25] 0,796
Metaanalyse					0,97 [0,82; 1,15] 0,724 <sup>d)</sup>

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
Symptomatik (1. Datenschnitt: 07.03.2016/11.01.2016) <sup>9)</sup>					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
Fatigue					
POLLUX	286	1,9 [k. A.] 186 (65,0)	283	2,0 [k. A.] 181 (64,0)	1,11 [0,90; 1,36] 0,341
CASTOR	251	1,6 [k. A.] 166 (66,1)	247	2,1 [k. A.] 146 (59,1)	1,11 [0,88; 1,39] 0,389
Metaanalyse					1,11 [0,95; 1,29] 0,182 <sup>d)</sup>
Übelkeit / Erbrechen					
POLLUX	286	13,9 [k. A.] 117 (40,9)	283	10,3 [k. A.] 121 (42,8)	0,86 [0,66; 1,11] 0,249
CASTOR	251	7,3 [k. A.] 99 (39,4)	247	k. A. - 74 (30,0)	1,22 [0,90; 1,66] 0,195
Metaanalyse					1,0 [0,82; 1,21] 0,966 <sup>d)</sup>
Schmerzen					
POLLUX	286	5,6 [k. A.] 143 (50,0)	283	5,6 [k. A.] 159 (56,2)	0,89 [0,70; 1,11] 0,298
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 141 (56,2)	247	3,7 [k. A.] 121 (49,0)	1,01 [0,79; 1,29] 0,954
Metaanalyse					0,94 [0,80; 1,12] 0,505 <sup>d)</sup>

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
Dyspnoe					
POLLUX	286	5,5 [k. A.] 152 (53,1)	283	5,7 [k. A.] 147 (51,9)	1,06 [0,84; 1,34] 0,607
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 131 (52,2)	247	2,9 [k. A.] 125 (50,6)	0,93 [0,73; 1,19] 0,571
Metaanalyse					1,00 [0,84; 1,18] 0,961 <sup>d)</sup>
Schlaflosigkeit					
POLLUX	286	6,6 [k. A.] 144 (50,3)	283	3,7 [k. A.] 157 (55,5)	0,80 [0,63; 1,00] 0,052
CASTOR	251	2,4 [k. A.] 134 (53,4)	247	2,9 [k. A.] 117 (47,4)	1,05 [0,81; 1,34] 0,731
Metaanalyse					0,91 [0,76; 1,07] 0,255 <sup>d)</sup>
Appetitlosigkeit					
POLLUX	286	7,2 [k. A.] 141 (49,3)	283	10,2 [k. A.] 128 (45,2)	1,08 [0,85; 1,38] 0,536
CASTOR	251	5,0 [k. A.] 119 (47,4)	247	5,9 [k. A.] 97 (39,3)	1,10 [0,83; 1,44] 0,510
Metaanalyse					1,09 [0,90; 1,31] 0,370 <sup>d)</sup>

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)</b>					
<b>Obstipation</b>					
POLLUX	286	4,7 [k. A.] 145 (50,7)	283	3,3 [k. A.] 157 (55,5)	0,87 [0,69; 1,10] 0,242
CASTOR	251	k. A. - 99 (39,4)	247	7,3 [k. A.] 93 (37,7)	1,00 [0,75; 1,33] 0,986
Metaanalyse					0,92 [0,77; 1,10] 0,364 <sup>d)</sup>
<b>Diarrhö</b>					
POLLUX	286	5,6 [k. A.] 159 (55,6)	283	5,7 [k. A.] 152 (53,7)	1,00 [0,79; 1,25] 0,968
CASTOR	251	5,7 [k. A.] 113 (45,0)	247	6,9 [k. A.] 90 (36,4)	1,12 [0,84; 1,49] 0,436
Metaanalyse					1,05 [0,87; 1,25] 0,628 <sup>d)</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt: 07.03.2016/11.01.2016)<sup>9)</sup></b>					
<b>EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)</b>					
<b>allgemeiner Gesundheitszustand</b>					
POLLUX	286	4,7 [k. A.] 153 (53,5)	283	4,7 [k. A.] 155 (54,8)	0,96 [0,76; 1,20] 0,701
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 123 (49,0)	247	3,7 [k. A.] 122 (49,4)	0,94 [0,73; 1,21] 0,625
Metaanalyse					0,95 [0,80; 1,13] 0,561 <sup>d)</sup>

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
körperliche Funktion					
POLLUX	286	5,9 [k. A.] 147 (51,4)	283	7,5 [k. A.] 136 (48,1)	1,09 [0,86; 1,38] 0,484
CASTOR	251	4,3 [k. A.] 129 (51,4)	247	4,2 [k. A.] 118 (47,8)	0,93 [0,72; 1,20] 0,576
Metaanalyse					1,01 [0,85; 1,20] 0,884 <sup>d)</sup>
Rollenfunktion					
POLLUX	286	3,7 [k. A.] 171 (59,8)	283	3,1 [k. A.] 169 (59,7)	0,92 [0,74; 1,14] 0,446
CASTOR	251	2,3 [k. A.] 152 (60,6)	247	2,8 [k. A.] 133 (53,8)	1,17 [0,93; 1,49] 0,188
Metaanalyse					1,03 [0,88; 1,20] 0,745 <sup>d)</sup>
emotionale Funktion					
POLLUX	286	6,6 [k. A.] 136 (47,6)	283	7,8 [k. A.] 134 (47,3)	1,04 [0,82; 1,32] 0,753
CASTOR	251	5,7 [k. A.] 113 (45,0)	247	4,4 [k. A.] 113 (45,7)	0,82 [0,63; 1,08] 0,151
Metaanalyse					0,94 [0,78; 1,12] 0,476 <sup>d)</sup>



Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (≥ 10 Punkte)					
soziale Funktion					
POLLUX	286	3,8 [k. A.] 161 (56,3)	283	2,9 [k. A.] 175 (61,8)	0,80 [0,64; 0,995] 0,045 AD = +0,9 Monate
CASTOR	251	3,0 [k. A.] 152 (60,6)	247	3,0 [k. A.] 129 (52,2)	1,11 [0,87; 1,41] 0,390
Metaanalyse					0,93 [0,79; 1,09] 0,373 <sup>d)</sup>
kognitive Funktion					
POLLUX	286	4,9 [k. A.] 159 (55,6)	283	4,6 [k. A.] 162 (57,2)	0,93 [0,74; 1,16] 0,505
CASTOR	251	3,5 [k. A.] 142 (56,6)	247	3,4 [k. A.] 125 (50,6)	0,95 [0,74; 1,22] 0,690
Metaanalyse					0,94 [0,79; 1,11] 0,460 <sup>d)</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (2. Datenschnitt: 30.06.2016)</b>					
Unerwünschte Ereignisse (Gesamt) <sup>f)</sup>					
POLLUX	283	k. A. 279 (98,6)	281	k. A. 274 (97,5)	–
CASTOR	243	k. A. 240 (98,8)	237	k. A. 226 (95,4)	–

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3–4)					
POLLUX	283	1,0 [k. A.] 235 (83,0)	281	3,4 [k. A.] 210 (74,7)	1,39 [1,15; 1,68] < 0,001 AD = -2,4 Monate
CASTOR	243	1,2 [k. A.] 193 (79,4)	237	1,9 [k. A.] 149 (62,9)	1,42 <sup>h)</sup> [1,14; 1,77] 0,002 AD = -0,7 Monate
Metaanalyse					1,40 [1,22; 1,62] < 0,001 <sup>d)</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
POLLUX	283	14,3 [k. A.] 153 (54,1)	281	16,8 [k. A.] 126 (44,8)	1,14 <sup>h)</sup> [0,90; 1,44] 0,290
CASTOR	243	14,1 [k. A.] 118 (48,6)	237	n. e. [k. A.] 81 (34,2)	1,24 <sup>h)</sup> [0,92; 1,65] 0,153
Metaanalyse					1,18 [0,98; 1,42] 0,079 <sup>d)</sup>
Abbruch wegen UE (alle Wirkstoffkomponenten)					
POLLUX	283	- 24 (8,5)	281	n. e. 24 (8,5)	RR: 0,99 [0,58; 1,71] > 0,999 <sup>i)</sup>
CASTOR	243	- 22 (9,1)	237	- 22 (9,3)	RR: 0,98 [0,56; 1,71] > 0,999 <sup>i)</sup>
Metaanalyse					0,98 [0,67; 1,45] 0,937 <sup>d)</sup>

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
Abbruch wegen UE (eine Wirkstoffkomponente) <sup>f)</sup>					
POLLUX	Keine Daten verfügbar				
CASTOR	243	– 40 (16,5)	237	– 39 (16,5)	RR: 1,00 [0,67; 1,50] <sup>b)</sup> > 0,999 <sup>d)</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse (2. Datenschnitt: 30.06.2016)</b>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
POLLUX	283	1,28 [k. A.] 220 (77,7)	281	6,37 [k. A.] 174 (61,9)	1,59 [1,29; 1,94] < 0,001 AD = -5,09 Monate
CASTOR	243	3,75 [k. A.] 155 (63,8)	237	k. A. - 111 (46,8)	1,38 [1,08; 1,77] 0,012
Metaanalyse					1,50 [1,28; 1,76] < 0,001 <sup>d)</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum					
POLLUX	283	2,56 [k. A.] 176 (62,2)	281	k. A. - 118 (42,0)	1,94 [1,52; 2,47] < 0,001
CASTOR	243	3,5 [k. A.] 137 (56,4)	237	k. A. - 78 (32,9)	2,12 [1,58; 2,84] < 0,001
Metaanalyse					2,01 [1,67; 2,42] < 0,001 <sup>d)</sup>
febrile Neutropenie					
POLLUX	283	k. A. 16 (5,7)	281	k. A. 7 (2,5)	2,11 [0,87; 5,13] 0,100
CASTOR	243	k. A. 4 (1,6)	237	k. A. 1 (0,4)	3,93 [0,44; 35,24] 0,221
Metaanalyse					2,30 [1,01; 5,25] 0,047 <sup>d)</sup>

Endpunkt	Daratumumab- Arm		Vergleichsarm		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
Periphere sensorische Neuropathie <sup>f)</sup>					
POLLUX	Keine Daten verfügbar				
CASTOR	243	5,6 [k. A.] 120 (49,4)	237	7,5 [k. A.] 90 (38,0)	1,18 <sup>h)</sup> [0,89; 1,55] 0,251
<p>a) Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen und stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I, II oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. &gt; 3) und Vortherapie mit Lenalidomid bzw. Bortezomib (nein vs. ja), wenn nicht anders angegeben.</p> <p>b) p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I, II oder III), Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 oder 3 vs. &gt; 3) und Vortherapie mit Lenalidomid bzw. Bortezomib (nein vs. ja).</p> <p>c) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>d) Metaanalyse, Modell mit festen Effekten.</p> <p>e) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>f) Keine Metaanalyse vorhanden.</p> <p>g) Daten für den 1. Datenschnitt dargestellt; für den 2. Datenschnitt liegen keine Daten vor.</p> <p>h) Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell ohne Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren.</p> <p>i) unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).</p> <p>j) asymptotisch.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n.e.: nicht erreicht; n.a.: nicht abschätzbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

b) Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

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

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

a) Daratumumab 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.

ca. 4.700 – 7.000 Patienten

b) Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

ca. 2.300 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: 9. Januar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004077/AVC500207296.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/AVC500207296.pdf)

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

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und einen 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<sup>2</sup>:

- a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	149.897,21 €
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	99,73 €
Gesamt	246.965,89 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	353,10 € - 354,25 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	136.862,67 €
Bortezomib	48.522,88 €
Dexamethason	136,91 €
Gesamt	185.522,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	276,93 € - 277,97 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>	
Bortezomib	48.522,88 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	19.392,64 €
Gesamt	67.915,52 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	288,88 €
Gesamt	97.257,83 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	24.261,44 € - 48.522,88 €
Dexamethason	97,20 € - 156,87 €
Gesamt	24.358,64 € - 48.679,75 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88.207,80 €

<sup>2</sup> Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	174,35 €
Gesamt	185.351,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	237,81 € - 239,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	21 - 23	1.491 € - 1.633 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2.592 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1.296 € - 2.592 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	<u>1. – 2. Zyklus</u> 4 <u>ab dem 3. Zyklus</u> 2	30	2.130 €

- b) Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Daratumumab	149.897,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	615,18 € - 616,33 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>3</sup>:</b>	
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison</i>	
Cyclophosphamid	655,24 €
Prednison	250,76 €
Gesamt	906,00 €
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison</i>	
Melphalan	897,62 €
Prednison	191,76 €
Gesamt	1.089,38 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	24.261,44 € - 48.522,88 €
Dexamethason	97,20 € - 156,87 €
Gesamt	24.358,64 € - 48.679,75 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	288,88 €
Gesamt	97.257,83 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88.207,80 €
Lenalidomid	96.968,95 €
Dexamethason	174,35 €
Gesamt	185.351,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	237,81 € - 239,30 €
<i>Best-Supportive-Care</i>	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15.01.2018)

<sup>3</sup> Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe und möglicher Kombinationspartner werden hier beispielhaft einige mögliche Therapieschemata dargestellt.



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	23	1.633 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2 - 4	16 - 48	1.296 € - 3.888 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	<u>1. – 2. Zyklus</u> 4 <u>ab dem 3. Zyklus</u> 2	30	2.130 €

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

## II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. Februar 2018 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet:
  - a) Die zu der Patientengruppe a) „Daratumumab 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“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. Oktober 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren genehmigt.  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VII beachten.