

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: neu diagnostiziertes Multiples Myelom)

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 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 22. April 2019 (BAnz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 15. Februar 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Daratumumab

Beschluss vom: 22. März 2019

In Kraft getreten am: 22. März 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31.08.2018):

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie ALCYONE: Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison (D-VMP) vs. Bortezomib + Melphalan + Prednison (VMP)

3. Datenschnitt, Gesamtpopulation

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
	350	n.e. 59 (16,9)	356	n.e. 83 (23,3)	0,68 [0,49; 0,95] 0,023

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-66) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	350	NA [32,16; NA] 134 (38,3)	356	19,12 [17,91; 20,37] 223 (62,6)	0,43 [0,35; 0,54] < 0,0001
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
Fatigue					
	350	n. e. [21,2; n. b.] 127 (36,3)	356	15,9 [9,3; 20,6] 147 (41,3)	0,74 [0,58; 0,94] 0,015
Übelkeit und Erbrechen					
	350	n. e. 107 (30,6)	356	n. e. [27,4; n. b.] 101 (28,4)	0,90 [0,68; 1,18] 0,453
Schmerz					
	350	n. e. [25,1; n. b.] 116 (33,1)	356	27,2 [18,0; n. b.] 121 (34,0)	0,84 [0,65; 1,08] 0,174
Dyspnoe					
	350	31,3 [27,5; n. b.] 113 (32,3)	356	33,6 [27,2; n. b.] 105 (29,5)	0,96 [0,73; 1,25] 0,758
Schlaflosigkeit					
	350	n. e. [21,6; n. b.] 124 (35,4)	356	n. e. [18,0; n. b.] 119 (33,4)	0,90 [0,70; 1,16] 0,422
Appetitlosigkeit					
	350	n. e. [24,4; n. b.] 116 (33,1)	356	34,6 [27,3; n. b.] 102 (28,7)	1,05 [0,80; 1,38] 0,709
Obstipation					
	350	33,7 [33,6; n. b.] 107 (30,6)	356	29,0 [27,3; n. b.] 103 (28,9)	0,90 [0,68; 1,18] 0,427
Diarrhoe					
	350	n. e. 95 (27,1)	356	n. e. [27,4; n. b.] 91 (25,6)	0,93 [0,69; 1,24] 0,606

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
		Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 12 MW [95 %-KI]		Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 12 MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn ^c							
	k.A.	57,9 (20,2)	8,1 [6,1; 0,1]	k.A.	60,3 (20,6)	9,5 [7,4; 11,7]	-1,4 [-4,2; 1,3] 0,313
		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>			Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b							
	350	NA [30,19; NA] 101 (28,9)		356	NA [24,61; NA] 108 (30,3)		0,78 [0,59; 1,02] 0,0730
Verschlechterung ≥ 7 Punkte ^b							
	350	NA [27,66; NA] 111 (31,7)		356	25,10 [21,88; NA] 118 (33,1)		0,78 [0,60; 1,02] 0,0688

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)							
allgemeiner Gesundheitszustand							
	350	n. e. [30,1; n. b.] 98 (28,0)		356	n. e. [25,1; n. b.] 105 (29,5)		0,80 [0,61; 1,06] 0,124
Rollenfunktion							
	350	28,1 [21,8; n. b.] 129 (36,9)		356	24,6 [12,2; n. b.] 129 (36,2)		0,89 [0,70; 1,14] 0,371
emotionale Funktion							
	350	36,3 [n. b.; n. b.] 90 (25,7)		356	32,5 [28,8; n. b.] 85 (23,9)		0,92 [0,68; 1,24] 0,576
körperliche Funktion							
	350	36,3 [30,2; 36,3] 99 (28,3)		356	29,0 [23,3; n. b.] 108 (30,3)		0,78 [0,59; 1,04] 0,089

kognitive Funktion					
	350	17,5 [9,1; 24,1] 154 (44,0)	356	16,6 [11,3; 23,6] 146 (41,0)	1,02 [0,81; 1,29] 0,863
soziale Funktion					
	350	n. e. [20,3; n. b.] 125 (35,7)	356	25,4 [17,1; n. b.] 120 (33,7)	0,95 [0,74; 1,22] 0,675

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison		Bortezomib + Melphalan + Prednison		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	346	0,2 [0,1; 0,3] 335 (96,8)	354	0,3 [0,3; 0,3] 342 (96,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	346	n. e. [23,5; n. b.] 151 (43,6)	354	n. e. 115 (32,5)	1,20 [0,93; 1,54] 0,154
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	346	0,6 [0,5; 1,0] 274 (79,2)	354	1,0 [0,7; 1,1] 276 (78,0)	1,07 [0,90; 1,27] 0,432
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
aller Wirkstoffkomponenten					
	346	n. e. 22 (6,4)	354	n. e. 33 (9,3)	0,48 [0,26; 0,86] 0,013
irgendeiner Wirkstoffkomponente					
Keine Daten vorhanden					
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)					
	346	n. e. 83 (24,0)	354	n. e. 42 (11,9)	1,85 [1,27; 2,71] 0,001

Gefäßkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])					
	346	n. e. 20 (5,8)	354	n. e. 8 (2,3)	2,38 [1,04; 5,44] 0,040
Periphere Neuropathien (UEs)					
	346	n. e. 110 (31,8)	354	n. e. 133 (37,6)	0,75 [0,58; 0,96] 0,025
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)					
	346	n. e. [31,1; n. b.] 140 (40,5)	354	n. e. 74 (20,9)	1,91 [1,43; 2,55] < 0,001
<p>^a: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren ISS Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)</p> <p>^b: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>^c: Es lagen nur für den 1. Datenschnitt MMRM-Auswertungen vor. In die Analyse eingegangen sind Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren danach.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NA: nicht abschätzbar; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

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

Ca. 3.380 – 3.900 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: 13. Februar 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplen 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 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: ²

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab	133 789,48 €
Bortezomib	61 495,20 €
Melphalan	573,26 €
Prednison	51,52 €
gesamt	195 909,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	295,24 € – 295,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ^a	
<i>Bortezomib + Melphalan + Prednison</i>	
Bortezomib	79 943,76 €
Melphalan	573,26 €
Prednison	64,51 €
gesamt	80 581,53 €
<i>Thalidomid + Melphalan + Prednison</i>	
Thalidomid	25 355,70 €
Melphalan	627,34 €
Prednison	132,75 €
gesamt	26 115,79 €

² Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

<i>Lenalidomid + Dexamethason</i>	
Lenalidomid	98 712,64 €
Dexamethason	178,83 €
gesamt	98 891,47 €
^a Neben den aufgeführten Kombinationstherapien stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6 / 1 2 / 8	22	1562 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8 / 1 4 / 8	40	3240 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ^a					
<i>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8 / 4 4 / 5	52	4212 €
^a Neben den aufgeführten Kombinationstherapien stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Dreifachkombination ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.					

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. März 2022 befristet.

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

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken