

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

**Daratumumab(neues Anwendungsgebiet:
Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten
für autologe Stammzelltransplantation geeignet,
Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und
Dexamethason)**

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 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 3. September 2020 (BAnz AT 25.09.2020 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 22. März 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Daratumumab

Beschluss vom: 20. August 2020
In Kraft getreten am: 20. August 2020
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Januar 2020):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason gegenüber Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie CASSIOPEIA (Teil 1)

Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) vs. Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-15) und dem Addendum (A20-50) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt	543	n. e. 14 (2,6)	542	n. e. 32 (5,9)	0,43 [0,23; 0,80] 0,007 AD: n.b.
2. Datenschnitt	543	n. e. 26 (4,8)	542	n. e. 48 (8,9)	0,52 [0,33; 0,85] 0,007 AD: n.b.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben ab der 1. Randomisierung (PFS)^b					
1. Datenschnitt	543	NA [NA; NA] 45 (8,3 %)	542	NA [30,92; NA] 91 (16,8 %)	0,47 [0,33; 0,67] < 0,0001 AD: n.b.
2. Datenschnitt	543	NA [NA; NA] 83 (15,3 %)	542	NA [30,92; NA] 151 (27,9 %)	0,49 [0,38; 0,65] < 0,0001 AD: n.b.
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^c 1. Datenschnitt					
Fatigue	543	9,23 [8,81; 9,56] 220 (40,5)	542	8,87 [8,08; 9,59] 228 (42,1)	0,86 [0,71; 1,04] 0,127
Übelkeit und Erbrechen	543	n. e. 80 (14,7)	542	19,35 [10,71; n. b.] 81 (14,9)	0,96 [0,70; 1,31] 0,782
Schmerzen	543	12,03 [12,03; n. b.] 114 (21,0)	542	n. e. [9,69; n. b.] 138 (25,5)	0,74 [0,57; 0,95] 0,018 AD: n.b.
Dyspnoe	543	10,35 [9,40; 12,03] 181 (33,3)	542	9,69 [9,07; 10,15] 194 (35,8)	0,85 [0,69; 1,05] 0,126
Schlaflosigkeit	543	13,18	542	10,81	0,86

		[10,35; 13,18] 120 (22,1)		[10,09; n. b.] 132 (24,4)	[0,67; 1,11] 0,250		
Appetitverlust	543	n. e. 69 (12,7)	542	n. e. [19,35; n. b.] 59 (10,9)	1,16 [0,82; 1,66] 0,408		
Obstipation	543	9,53 [9,04; 10,28] 207 (38,1)	542	9,23 [8,64; 9,59] 216 (39,9)	0,88 [0,73; 1,08] 0,216		
Diarrhö	543	10,71 [10,45; n. b.] 82 (15,1)	542	n. e. 66 (12,2)	1,17 [0,84; 1,63] 0,345		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Zeit bis zur Verschlechterung ^d							
7 Punkte	543	10,35 [9,96; n. b.] 153 (28,2)	542	10,42 [9,66; n. b.] 152 (28,0)	0,92 [0,73; 1,16] 0,482		
10 Punkte	543	10,35 [10,35; n. b.] 150 (27,6)	542	10,71 [9,66; n. b.] 148 (27,3)	0,93 [0,74; 1,17] 0,545		
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^f MW [95 %-KI]	N ^e	Werte Studienbeginn ^f MW (SD)	Änderung Studienende ^f MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g							
Mittlere Änderung zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn							
	383	61,50 (23,13)	8,6 [6,5; 10,8]	358	61,04 (23,96)	7,7 [5,5; 9,9]	0,9 [-1,4; 3,2] 0,441

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen 1. Datenschnitt					

globaler Gesundheitsstatus	543	13,18 [11,07; 13,18] 120 (22,1)	542	n. e. [10,05; n. b.] 139 (25,6)	0,77 [0,60; 0,99] 0,043 AD: n.b.
körperliche Funktion	543	13,18 [10,35; 13,18] 143 (26,3)	542	10,42 [10,05; 25,56] 142 (26,2)	0,96 [0,75; 1,21] 0,707
Rollenfunktion	543	13,18 [10,15; 13,18] 152 (28,0)	542	10,28 [9,59; n. b.] 164 (30,3)	0,84 [0,67; 1,05] 0,116
emotionale Funktion	543	10,94 [10,65; 13,18] 92 (16,9)	542	n. e. 97 (17,9)	0,87 [0,65; 1,16] 0,348
kognitive Funktion	543	9,30 [9,04; 9,66] 210 (38,7)	542	9,13 [8,87; 9,66] 220 (40,6)	0,93 [0,76; 1,12] 0,436
soziale Funktion	543	10,12 [9,40; 13,18] 183 (33,7)	542	9,43 [9,00; 9,76] 200 (36,9)	0,84 [0,69; 1,03] 0,100

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse UEs (ergänzend dargestellt)					
	536	535 (99,8)	538	536 (99,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	536	251 (46,8)	538	255 (47,4)	0,99 [0,87; 1,13] 0,892
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	536	432 (80,6)	538	409 (76,0)	1,06 [1,00; 1,13] 0,069
Abbruch wegen UEs					
	536	124 (23,1)	538	124 (23,1)	1,20 [0,95; 1,51] 0,135
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p>					

- ^c Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert. Der Fragebogen wurde lediglich zu 3 Zeitpunkten erhoben: zu Studienbeginn, nach Ende der Induktionstherapie (an Tag 28 in Zyklus 4) und an Tag 100 nach ASZT.
- ^d Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme) des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Der Fragebogen wurde lediglich zu 3 Zeitpunkten erhoben: zu Studienbeginn, nach Ende der Induktionstherapie (an Tag 28 in Zyklus 4) und an Tag 100 nach ASZT
- ^e Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zu Studienende
- ^f bezogen auf Teil 1 der Studie (Nachbeobachtung bis 100 Tage nach Durchführung der ASZT)
- ^g Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ASZT = autologe Stammzelltransplantation; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); 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; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertsdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NA = nicht abschätzbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile bei Schmerzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im globalen Gesundheitsstatus
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

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 verwertbare Daten vor.
- n.b.: nicht bewertbar

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

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

ca. 1800 – 1900 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: 7. Mai 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplen Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und 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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Induktion	
Daratumumab	69.444,24 €
Bortezomib	16.981,12 €
Thalidomid	3.760,96 €
Dexamethason	58,30 €
Gesamt Induktion:	90.244,62 €
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation	
	19.170,82 €
Konsolidierung	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Daratumumab	23.148,08 €
Bortezomib	8.490,56 €
Thalidomid	1.880,48 €
Dexamethason	35,48 €
Gesamt Konsolidierung:	33.554,60 €
Gesamt:	142.970,04 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten:	414,53 € – 415,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Induktionstherapie: Bortezomib-Dexamethason-basierte Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes ^a	
Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason	
Bortezomib	16.981,12 € – 25.471,68 €
Thalidomid	6.581,86 € – 10.342,64 €
Dexamethason	181,25 €
Gesamt:	23.744,23 € – 35.995,57 €
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation	
	19.170,82 €
^a Neben der aufgeführten Kombinationstherapie Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTD) stellt auch die Dreifachkombination Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCD) einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Induktionstherapie 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: 15. Juli 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	81 €	4	16 - 24	1.296 € - 1.944 €

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken