Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason)

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 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 2. Dezember 2021 (BAnz AT 29.12.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Isatuximab gemäß dem Beschluss vom 4. November 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[…] in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Isatuximab

Beschluss vom: 4. November 2021
In Kraft getreten am: 4. November 2021
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Mai 2020):

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. April 2021):

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<u>Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben</u>

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

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied, im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE
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		

<u>Studie IKEMA</u>

Studiendesign: offen, multizentrisch, RCT

Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Daten: Interimsdatenschnitt vom 7. Februar 2020

Mortalität

Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]
Gesamtüberleben					
	179	n. e. *31 (17,3)*	123	n. e. *25 (20,3)*	0,88 [0,52; 1,50] 0,644

(Fortsetzung)

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-60) und dem Addendum (A21-123), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		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 (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a] Absolute Differenz (AD)[b]
Progressionsfreies Überleben (PFS)[c]					
Independent Review Committee	179	n. b. [n. b.; n. b.] *48 (26,8)*	123	19,15 [15,77; n. b.] *55 (44,7)*	0,53 [0,36; 0,79] 0,0016[d] AD: n. b.
Krankheitssymptomatik - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[e,f]					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	179	n. e. [20,7; n. b.] *69 (38,5)*	123	n. e. [20,6; n. b.] *47 (38,2)*	1,03 [0,71; 1,49] 0,891
Übelkeit und Erbrechen	179	n. e. *22 (12,3)*	123	n. e. *19 (15,4)*	0,75 [0,41; 1,39] 0,363
Schmerzen	179	23,7 [22,6; n. b.] *56 (31,3)*	123	n. e. [23,1; n. b.] *34 (27,6)*	1,17 [0,76; 1,80] 0,465
Dyspnoe	179	n. e. *51 (28,5)*	123	24,0 [21,7; n. b.] *38 (30,9)*	0,89 [0,58; 1,36] 0,587
Schlaflosigkeit	179	n. e. *40 (22,3)*	123	n. e. *29 (23,6)*	0,96 [0,59; 1,55] 0,858
Appetitverlust	179	n. e. *36 (20,1)*	123	n. e. *22 (17,9)*	1,10 [0,65; 1,87] 0,727
Obstipation	179	n. e. *24 (13,4)*	123	n. e. *15 (12,2)*	1,05 [0,55; 2,01] 0,878
Diarrhö	179	n. e. *18 (10,1)*	123	26,4 [26,4; n. b.] *18 (14,6)*	0,68 [0,35; 1,33] 0,259

(Fortsetzung)

Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20					
Krankheits-symptome	179	n. e. *39 (21,8)*	123	n. e. [23,1; n. b.] *29 (23,6)*	0,88 [0,54; 1,43] 0,601
Nebenwirkungen	179	n. e. *47 (26,3)*	123	n. e. [24,0; n. b.] *34 (27,6)*	0,92 [0,59; 1,43] 0,700
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[g,f]					
≥ 15 Punkte	179	n. e. *31 (17,3)*	123	n. e. *23 (18,7)*	0,91 [0,53; 1,56] 0,730
≥ 10 Punkte	179	24,4 [23,1; 25,6] *58 (32,4)*	123	n. e. *31 (25,2)*	1,24 [0,80; 1,93] 0,328
≥ 7 Punkte	179	24,4 [23,1; n. b.] *50 (27,9)*	123	n. e. *29 (23,6)*	1,15 [0,73; 1,82] 0,555

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason**		**Carfilzomib + Dexamethason**		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 (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung[g,f]					
Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
globaler Gesundheits-status	179	n. e. *56 (31,3)*	123	n. e. *35 (28,5)*	1,16 [0,76; 1,78] 0,494
körperliche Funktion	179	n. e. *53 (29,6)*	123	n. e. *32 (26,0)*	1,17 [0,75; 1,82] 0,490
Rollenfunktion	179	n. e. [22,7; n. b.] *59 (33,0)*	123	n. e. [23,1; n. b.] *41 (33,3)*	1,02 [0,68; 1,52] 0,931
emotionale Funktion	179	n. e. *34 (19,0)*	123	n. e. *20 (16,3)*	1,14 [0,65; 1,98] 0,647

(Fortsetzung)

kognitive Funktion	179	n. e. [23,1; n. b.] *59 (33,0)*	123	n. e. [21,5; n. b.] *38 (30,9)*	1,13 [0,75; 1,71] 0,560
soziale Funktion	179	n. e. *60 (33,5)*	123	n. e. [24,0; n. b.] *39 (31,7)*	1,04 [0,70; 1,57] 0,832
Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20					
Körperbild	179	9,0 [6,5; 15,7] *102 (57,0)*	123	n. e. *30 (24,4)*	0,90 [0,56; 1,44] 0,653
Zukunfts-perspektiven	179	10,6 [5,9; n. b.] *94 (52,5)*	123	n. e. [24,0; n. b.] *41 (33,3)*	0,83 [0,55; 1,26] 0,375

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason**		**Carfilzomib + Dexamethason**		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 (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	177	0,2 [0,1; 0,2] *172 (97,2)*	122	0,4 [0,3; 0,6] *117 (95,9)*	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	177	12,6 [9,3; 17,3] *105 (59,3)*	122	13,8 [9,2; 21,8] *70 (57,4)*	1,08 [0,80; 1,47] 0,616
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	177	5,6 [4,5; 7,8] *136 (76,8)*	122	6,6 [4,6; 10,5] *82 (67,2)*	1,22 [0,93; 1,62] 0,154
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Wirkstoffkomponente)					
	177	n. e. *47 (26,6)*	122	n. e. *21 (17,2*)	1,63 [0,97; 2,72] 0,062

(Fortsetzung)

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Infusions-bedingte Reaktionen (PT, UEs)[h]	177	n. e. *79 (44,6)*	122	n. e. *4 (3,3)*	17,61 [6,43; 48,19] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes (SOC, UEs)	177	n. e. *49 (27,7)*	122	n. e. *16 (13,1)*	2,23 [1,26; 3,93] 0,005
Thrombozyto-penie (PT, schwere UEs)	177	n. e. *4 (2,3)*	122	n. e. *10 (8,2)*	0,26 [0,08; 0,83] 0,015

[a] HR und KI basieren auf stratifiziertem proportionalem Hazards-Modell; p-Wert basiert auf stratifiziertem Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren sind die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) sowie das R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert)

[b] Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

[c] Daten aus dem Dossier Isatuximab Modul 4B vom 07.05.2021

[d] Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach Interactive Response Technology

[e] Definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)

[f] Eine dauerhafte Verschlechterung war operationalisiert als eine Veränderung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle). Die Auswertung umfasst Patientinnen und Patienten, deren Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist.

[g] definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (für EORTC-QLQ-C30 und EORTC-MY20) bzw. mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte bzw. 15 Punkte (EQ-5D VAS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)

[h] Operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“

Verwendete Abkürzungen:
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; 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; vs. = versus; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20 = Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS = Revised International Staging System; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala

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

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

ca. 4 700 bis 7 000 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 Sarclisa (Wirkstoff: Isatuximab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. August 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Isatuximab 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 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 Isatuximab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. indirekter Coombs-Test). Die durch Isatuximab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können für ca. 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

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	
Isatuximab	163 513,84 €
Carfilzomib	171 103,50 €
Dexamethason	58,42 €
Gesamt	334 675,76 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	680,89 € - 683,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Carfilzomib	90 826,28 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	193,43 €
Gesamt	193 120,67 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	
Carfilzomib	171 103,50 €
Dexamethason	243,03 €
Gesamt	171 346,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	
Bortezomib	15 821,12 € - 31 642,24 €
Dexamethason	104,08 € - 168,88 €
Gesamt	15 925,20 € - 31 811,12 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin	
Bortezomib	31 642,24 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	18 769,76 €
Gesamt	50 412,00 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	312,46 €
Gesamt	102 413,42 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Elotuzumab	88 211,40 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	185,69 €
Gesamt	190 498,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	345,93 € - 346,80 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	136 671,75 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	107,87 €
Gesamt	238 880,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	448,13 € - 448,80 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	
Daratumumab	124 787,25 €
Bortezomib	31 642,24 €
Dexamethason	147,21 €
Gesamt	156 576,70 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	385,03 € - 385,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

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:					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4, ab Zyklus 2: 2	28	1 988 €
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1 296 € - 2 592 €
Carfilzomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1. - 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	6 156 €
Carfilzomib (in Kombination mit Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1 633 €

Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Tag 4 21-Tage Zyklus	8	648 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. - 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken