

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 aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 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 17. Februar 2022 (BAnz AT 30.03.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Fassung des Beschlusses vom 20. August 2020 (BAnz AT 08.10.2020 B4) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Daratumumab gemäß dem Beschluss vom 3. Februar 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Daratumumab

Beschluss vom: 18. März 2022

In Kraft getreten am: 18. März 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2019):

Daratumumab 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 18. März 2022):

Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason 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 Bortezomib, Melphalan und Prednison
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
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
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 Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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	↑	Vorteile in den Endpunkten Schmerzen und Dyspnoe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Endpunkten körperliche Funktion und soziale Funktion
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Vor- und Nachteile im Detail in einzelnen 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		

Studie MAIA: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason **vs.** Lenalidomid + Dexamethason ^{1, 2}

Gesamtpopulation

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-126) und dem Addendum (A22-27) sofern nicht anders indiziert.

² Datenschnitt 19.02.2021

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	368	n. e. 117 (31,8)	369	n. e. [55,69; n. b.] 156 (42,3)	0,68 [0,53; 0,86] 0,001

Morbidität

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	368	n.e. [54,80; n.e.] 160 (43,5)	369	34,43 [29,57; 39,16] 217 (58,8)	0,54 [0,43; 0,66] < 0,0001
Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung^c					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	368	4,86 [4,70; 7,52] 237 (64,4)	369	4,80 [4,63; 7,49] 225 (61,0)	0,85 [0,71; 1,02] 0,086
Übelkeit und Erbrechen	368	38,70 [26,68; n. b.] 159 (43,2)	369	30,55 [21,32; 53,49] 145 (39,3)	0,92 [0,73; 1,16] 0,478
Schmerz	368	39,42 [27,20; 54,51] 164 (44,6)	369	17,97 [10,78; 27,27] 168 (45,5)	0,69 [0,56; 0,86] < 0,001 21,45 Monate

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Dyspnoe	368	29,01 [21,22; 40,84] 185 (50,3)	369	15,74 [10,25; 22,08] 177 (48,0)	0,78 [0,63; 0,96] 0,019 13,27 Monate
Schlaflosigkeit	368	16,92 [10,15; 29,18] 196 (53,3)	369	16,46 [10,19; 27,76] 171 (46,3)	0,94 [0,77; 1,16] 0,588
Appetitverlust	368	40,28 [27,66; n. b.] 162 (44,0)	369	26,02 [11,53; 32,26] 161 (43,6)	0,81 [0,65; 1,01] 0,056
Verstopfung	368	21,68 [10,48; 33,77] 180 (48,9)	369	16,13 [7,72; 26,74] 173 (46,9)	0,84 [0,68; 1,04] 0,117
Diarrhö	368	15,70 [10,25; 16,33] 235 (63,9)	369	10,64 [9,96; 15,97] 211 (57,2)	0,95 [0,79; 1,15] 0,627
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung)^d					
≥ 7 Punkte	368	17,41 [10,15; 26,97] 198 (53,8)	369	10,28 [7,52; 17,02] 191 (51,8)	0,82 [0,67; 1,01] 0,062
≥ 10 Punkte	368	22,60 [15,70; 33,54] 186 (50,5)	369	15,70 [9,27; 24,31] 178 (48,2)	0,84 [0,68; 1,03] 0,101
≥ 15 Punkte	368	53,26 [39,23; n. b.] 146 (39,7)	369	39,62 [30,09; 53,49] 127 (34,4)	0,92 [0,72; 1,17] 0,477

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung^c					
Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
globaler Gesundheits- status	368	26,78 [17,51; 39,79] 182 (49,5)	369	21,26 [11,37; 28,68] 167 (45,3)	0,87 [0,71; 1,08] 0,213
körperliche Funktion	368	45,47 [27,76; n. b.] 162 (44,0)	369	21,52 [12,75; 33,51] 165 (44,7)	0,77 [0,62; 0,96] 0,022 23,95 Monate
Rollenfunktion	368	10,22 [7,33; 18,17] 209 (56,8)	369	10,19 [6,80; 15,70] 193 (52,3)	0,92 [0,76; 1,12] 0,411
emotionale Funktion	368	46,09 [32,59; n. b.] 156 (42,4)	369	32,23 [16,53; 45,60] 144 (39,0)	0,84 [0,67; 1,06] 0,146
kognitive Funktion	368	7,98 [7,42; 15,70] 237 (64,4)	369	10,15 [7,52; 11,56] 200 (54,2)	0,95 [0,78; 1,14] 0,565
soziale Funktion	368	10,68 [7,49; 21,19] 209 (56,8)	369	7,52 [4,83; 10,41] 203 (55,0)	0,82 [0,67; 0,99] 0,045 3,16 Monate

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
	364	0,03 [n. b.] 364 (100)	365	0,20 [0,13; 0,26] 363 (99,5)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	364	12,85 [7,56; 16,46] 281 (77,2)	365	9,82 [7,62; 12,71] 257 (70,4)	0,93 [0,79; 1,11] 0,434
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	364	0,72 [0,69; 1,08] 350 (96,2)	365	1,91 [1,64; 2,86] 324 (88,8)	1,37 [1,17; 1,60] < 0,001 1,19 Monate
Abbruch wegen UE^e					
	364	40,44 [32,46; 48,16] 176 (48,4)	365	48,10 [37,88; n. b.] 131 (35,9)	1,18 [0,94; 1,48] 0,162
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^f				
Schüttelfrost (PT, UE)	364	n. e. 49 (13,5)	365	n. e. 6 (1,6)	8,07 [3,46; 18,86] < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE) ^g	364	4,63 [2,79; 7,29] 267 (73,4)	365	19,38 [12,71; 31,31] 179 (49,0)	1,82 [1,50; 2,20] < 0,001 14,75 Monate
Infektionen und parasitäre	364	n. e. [45,60; n. b.] 149 (40,9)	365	n. e. 98 (26,8)	1,32 [1,02; 1,71] 0,036

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Erkrankungen (SOC, SUE)					
Neutropenie (PT, schwere UE)	364	23,75 [12,95; 39,49] 197 (54,1)	365	n. e. [40,41; n. b.] 135 (37,0)	1,60 [1,28; 1,99] < 0,001
Anämie (PT, schwere UE)	364	n. e. 61 (16,8)	365	n. e. 79 (21,6)	0,61 [0,43; 0,85] 0,004
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE)	364	n. e. 20 (5,5)	365	n. e. 35 (9,6)	0,51 [0,29; 0,88] 0,016

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Daten aus: Dossier zu Daratumumab Modul 4A vom 30.09.2021

^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung definiert als Zunahme (Symptomatik) bzw. Abnahme (gesundheitsbezogene Lebensqualität) des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite 0 bis 100) und unter Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression.

^d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um ≥ 7 , ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite 0 bis 100) und unter Einbezug des Todes wegen Krankheitsprogression.

^e operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente

^f Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung ist nicht geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch zusätzlich über die spezifischen UEs erfasst.

^g darin enthalten sind unter anderem die PTs Husten, Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhoe, Giemen, Rachenreizung und Bronchospasmus

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D = EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; 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; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; 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. 3 470 – 3 670 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. Januar 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daratumumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und 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 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

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	133 585,38 €
+ Lenalidomid	46 454,98 €
+ Dexamethason	186,23 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Gesamt:	180 226,59 €
zusätzlich notwendige GKV - Kosten	333,38 € - 334,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	
Daratumumab	123 711,68 €
Bortezomib	37 653,55 €
Melphalan	313,39 €
Prednison	71,28 €
Gesamt:	161 749,90 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	293,09 € - 293,72 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Bortezomib	49 426,37 €
Melphalan	313,39 €
Prednison	95,04 €
Gesamt:	49 834,79 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
<i>Induktion</i>	
Bortezomib	31 134,72 €
Lenalidomid	19 058,45 €
Dexamethason	153,68 €
<i>Folgebehandlung</i>	
Lenalidomid	25 014,22 €
Dexamethason	104,29 €
Gesamt:	75 465,36 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	106,40 €
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Thalidomid	25 324,74 €
Melphalan	348,21 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Prednison	128,95 €
Gesamt:	25 801,91 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Lenalidomid	46 454,98 €
Dexamethason	195,13 €
Gesamt:	46 650,11 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	106,40 €
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason	
Bortezomib	67 718,02 €
Cyclophosphamid	1 144,40 €
Dexamethason	518,46 €
Gesamt:	69 380,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

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 Lenalidomid und Dexamethason)	Daratumumab: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	23	1 633,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab (in Kombination mit, Bortezomib, Melphalan und Prednison)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen	81 €	4 – 8	38,7	3 134,70 €

	parenteralen Zubereitung Daratumumab: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 - 6	21,3	1 512,30 €
Bortezomib (in Kombination mit Melphalan und Prednison)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 - 8	50,8	4 114,80 €
Bortezomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	32	2 592,00 €
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason	Bortezomib: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	69,6	5 637,60 €
	Cyclophosphamid: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken