



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 nicht
geeignet, Kombination mit Lenalidomid 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 19. November 2019):

Darzalex® 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie MAIA:

Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Gesamtpopulation

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-14) und dem Addendum (A20-49) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + 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					
	368	n. e. 85 (23,1)	369	n. e. [47,3; n. e.] 103 (27,9)	0,78 [0,58; 1,04] 0,089

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	368	NA [NA; NA] 120 (32,6)	369	33,84 [28,95; 39,23] 171 (46,3)	0,56 [0,44; 0,71] < 0,0001 AD: n.b.
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (Zeit bis zur Verschlechterung)^c					
Fatigue	368	4,9 [4,7; 7,5] 226 (61,4)	369	4,8 [4,6; 7,5] 218 (59,1)	0,86 [0,71; 1,04] 0,127
Übelkeit und Erbrechen	368	38,0 [26,7; NA] 148 (40,2)	369	30,1 [21,3; NA] 140 (37,9)	0,92 [0,73; 1,16] 0,464
Schmerzen	368	35,0 [27,2; NA] 147 (39,9)	369	18,0 [10,8; 27,3] 162 (43,9)	0,68 [0,54; 0,85] < 0,001 AD: + 17,0 Monate
Dyspnoe	368	27,2 [21,2; 36,2] 168 (45,7)	369	15,7 [10,3; 22,0] 170 (46,1)	0,79 [0,64; 0,99] 0,036
Schlaflosigkeit	368	16,9 [10,2; 28,5] 184 (50,0)	369	16,5 [10,2; 27,8] 166 (45,0)	0,94 [0,76; 1,16] 0,550
Appetitverlust	368	34,4 [27,7; n. b.] 149 (40,5)	369	26,0 [11,5; 32,2] 155 (42,0)	0,80 [0,64; 1,01] 0,059
Obstipation	368	21,7 [10,5; 32,5]	369	16,1 [7,7; 26,0]	0,86

		174 (47,3)			167 (45,3)		[0,70; 1,07] 0,181
Diarrhö	368	15,7 [10,3; 16,3] 227 (61,7)		369	10,6 [10,0; 16,0] 196 (53,1)		0,98 [0,81; 1,19] 0,845
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Zeit bis zur Verschlechterung ^d							
7 Punkte	368	17,4 [10,2; 26,9] 183 (49,7)		369	10,3 [7,5; 17,0] 184 (49,9)		0,83 [0,67; 1,02] 0,076
10 Punkte	368	22,6 [15,7; 33,0] 173 (47,0)		369	15,7 [9,3; 24,3] 171 (46,3)		0,85 [0,68; 1,05] 0,126
		Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Zyklus 12 MW [95 %-KI]		Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Zyklus 12 MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Mittlere Änderung zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn ^e							
	349	62,6 (22,3)	10,1 [8,1; 12,1]	346	62,7 (21,5)	4,9 [2,8; 7]	5,2 [2,4; 8] < 0,001 Hedges' g: 0,28 [0,13; 0,43]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	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 (Zeit bis zur Verschlechterung)^c					
globaler Gesundheits- status	368	26,7 [17,5; n. b.] 167 (45,4)	369	21,3 [11,4; 27,7] 160 (43,4)	0,87 [0,70; 1,08] 0,201
körperliche Funktion	368	n. e. [27,8; n. b.] 147 (39,9)	369	21,5 [12,7; 33,5] 158 (42,8)	0,76 [0,61; 0,96] 0,018 AD: n.b.
Rollenfunktion	368	10,2 [7,3; 18,2] 197 (53,5)	369	10,2 [6,8; 15,7] 189 (51,2)	0,90 [0,74; 1,10] 0,301

emotionale Funktion	368	n. e. [32,5; n. b.] 140 (38,0)	369	28,6 [16,5; 40,5] 138 (37,4)	0,84 [0,66; 1,06] 0,140
kognitive Funktion	368	8,0 [7,4; 15,7] 221 (60,1)	369	10,2 [7,5; 11,6] 193 (52,3)	0,96 [0,79; 1,17] 0,689
soziale Funktion	368	10,7 [7,5; 21,2] 196 (53,3)	369	7,5 [4,8; 10,4] 197 (53,4)	0,81 [0,66; 0,99] 0,038 AD: + 3,2 Monate

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + 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
Unerwünschte Ereignisse UEs (ergänzend dargestellt)					
	364	0,03 [n. b.; n. b.] 364 (100)	365	0,2 [0,1; 0,3] 362 (99,2)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)					
	364	12,9 [7,6; 16,9] 248 (68,1)	365	9,8 [7,6; 12,7] 247 (67,7)	0,92 [0,77; 1,10] 0,334
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	364	0,7 [0,7; 1,1] 336 (92,3)	365	1,9 [1,6; 2,9] 315 (86,3)	1,35 [1,15; 1,58] < 0,001 AD: -1,2 Monate
Abbruch wegen UEs^f					
	364	n.e. [38,1; n.e.] 137 (37,6)	365	n.e. 109 (29,9)	1,15 [0,89; 1,48] 0,287
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	keine verwertbaren Daten				
Schüttelfrost (PT, UEs)		n. e. 47 (12,9)		n. e. 6 (1,6)	7,87 [3,36; 18,41]

					< 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)		4,7 [2,8; 7,4] 248 (68,1)		19,4 [12,7; 31,3] 172 (47,1)	1,78 [1,46; 2,17] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)		n. e. [45,0; n. b.] 130 (35,7)		n. e. 90 (24,7)	1,32 [1,01; 1,74] 0,042
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad \geq 3)		n. e. 17 (4,7)		n. e. 33 (9,0)	0,47 [0,26; 0,85] 0,012
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad \geq 3)		23,8 [12,9; n. b.] 186 (51,1)		n. e. 129 (35,3)	1,63 [1,30; 2,04] < 0,001
Anämie (PT, CTCAE-Grad \geq 3)		n. e. 49 (13,5)		n. e. 75 (20,5)	0,54 [0,38; 0,78] 0,001
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (2. Datenschnitt vom 10.06.2019)</p> <p>^c Zeit bis zur Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um \geq 10 Punkte (für die Symptomskalen) bzw. Abnahme des Scores um \geq 10 Punkte (für die Funktionsskalen) im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>^d Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores um die jeweilige Punktzahl</p> <p>^e Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>^f Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus NA = nicht abschätzbar</p>					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in den Symptomskalen „Schmerzen“ und „Dyspnoe“
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Funktionsskalen „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den schweren UEs CTCAE-Grad ≥ 3 , Vor- und Nachteile im Detail in einzelnen spezifischen UEs
<p>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</p>		

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 nicht geeignet sind

ca. 3470 – 3670 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 nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daratumumab	133.101,46 €
Lenalidomid	98.876,83 €
Dexamethason	105,13 €
Gesamt:	232.083,42 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	690,24 € – 691,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	
Daratumumab	127.314,44 €
Bortezomib	41.179,22 €
Melphalan	528,87 €
Prednison	68,99 €
Gesamt:	169.091,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	384,57 – 386,04 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Bortezomib	53.915,06 €
Melphalan	528,87 €
Prednison	91,99 €
Gesamt:	54.535,92 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Induktion	
Bortezomib	33.962,24 €
Lenalidomid	40.564,85 €
Dexamethason	145,73 €
Folgebehandlung	
Lenalidomid	53.241,37 €
Dexamethason	101,50 €
Gesamt:	128.015,69 €
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Thalidomid	24.513,40 €
Melphalan	587,63 €
Prednison	124,88 €
Gesamt:	25.225,91 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Lenalidomid	98.876,83 €
Dexamethason	188,50 €
Gesamt:	99.065,33 €

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 (in Kombination mit Daratumumab, Melphalan und Prednison)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 - 8	38,8	3.142,80 €
Bortezomib (in Kombination mit Melphalan und Prednison)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 - 8	50,8	4.114,80 €
Bortezomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	32	2.592 €

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