

# 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 – Midostaurin (akute myeloische Leukämie)**

Vom 5. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 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 16. März 2018 (BAnz AT 16.04.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Midostaurin wie folgt ergänzt:**

## **Midostaurin**

Beschluss vom: 5. April 2018

In Kraft getreten am: 5. April 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):**

Rydapt® wird angewendet:

- bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt®-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Midostaurin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

beträchtlich

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Studie RATIFY:

Therapiephase	Intervention	Kontrolle
Induktion	Midostaurin + Standardchemotherapie <sup>2</sup>	Placebo + Standardchemotherapie <sup>2</sup>
Konsolidierung	gefolgt von Midostaurin + Hochdosis-Cytarabin (3 g/m <sup>2</sup> )	gefolgt von Placebo + Hochdosis-Cytarabin (3 g/m <sup>2</sup> )
Erhaltung	gefolgt von Midostaurin-Monotherapie	gefolgt von Placebo-Monotherapie

Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %- KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %- KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %- KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a)</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamt-überleben <sup>b)</sup>	360	74,74 [31,54; n.b.] 171 (47,5)	357	25,59 [18,63; 42,87] 186 (52,1)	0,77 <sup>c)</sup> [0,63; 0,95] 0,0078 <sup>d)</sup> AD= n.a.
	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	Differenz der Anteile [95 %- KI]
5-Jahres-Überleben	360	0,51 [0,45; 0,56]	357	0,43 [0,38; 0,49]	0,08 [0,15; 0,007]
<b>Morbidität</b>					
Krankheitsfreies Überleben					
Zeit ab Erreichen der Kompletten Remission bis zum Rezidiv oder Tod					
	212 <sup>e)</sup>	26,74 [19,35; n.b.] 109 (51,4)	191 <sup>e)</sup>	15,51 [11,33; 23,46] 114 (59,7)	0,71 <sup>c)</sup> [0,55; 0,92] 0,0051 <sup>f)</sup> AD= + 11,23 Monate

<sup>1</sup> Soweit nicht anders angegeben: Daten aus Nutzenbewertung des G-BA vom 15. Januar 2018.

<sup>2</sup> Die Standardchemotherapie bestand aus: Cytarabin (200 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an den Tagen 1 - 7 und Daunorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an den Tagen 1 - 3.

Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Differenz der Anteile [95 % - KI] <sup>g)</sup> p-Wert
<b>Morbidität</b>					
Rate der kompletten Remissionen (CR) innerhalb von 60 Behandlungstagen					
	360	212 (58,9)	357	191 (53,5)	0,05 [-0,02; 0,13] 0,073 <sup>h)</sup>
Rate der Stammzelltransplantationen <sup>l)</sup>					
	360	214 (59,4)	357	197 (55,2)	0,04 [-0,03; 0,11] 0,250 <sup>j)</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Wurde nicht erhoben.					
Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % - KI] p-Wert <sup>k)</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
UE	229 <sup>l)</sup>	229 (100)	226 <sup>l)</sup>	226 (100)	1,00 n.b.
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 4)	345 <sup>m)</sup>	344 (99,7)	335 <sup>m)</sup>	335 (100)	1,00 [0,99; 1,00] 1,000
SUE	229 <sup>l)</sup>	106 (46,3)	226 <sup>l)</sup>	117 (51,8)	0,89 [0,74; 1,08] 0,261
Abbruch wegen UE <sup>n)</sup>	229 <sup>l)</sup>	19 (8,3)	226 <sup>l)</sup>	12 (5,3)	1,56 [0,78; 3,14] 0,264
<b>Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-4 mit Häufigkeit &gt;10 %</b>					
Thrombozytenzahl reduziert	345	337 (97,7)	335	325 (97,0)	1,01 [0,98; 1,03] 0,639
Neutrophilenzahl reduziert	345	329 (95,4)	335	326 (97,3)	0,98 [0,95; 1,01] 0,222
Hämoglobinwert erniedrigt	345	321 (93,0)	335	297 (88,7)	1,05 [1,00; 1,10] 0,061
Febrile Neutropenie	345	287 (83,2)	335	279 (83,3)	1,00 [0,93; 1,07] 1,000

Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % - KI] p-Wert <sup>k)</sup>
Diarrhö	345	54 (15,7)	335	51 (15,2)	1,03 [0,72; 1,46] 0,916
Exfoliative Dermatitis	345	47 (13,6)	335	26 (7,8)	1,76 [1,11; 2,77] 0,018
Leukopenie	345	92 (26,7)	335	101 (30,1)	0,88 [0,70; 1,12] 0,349
Lymphopenie	345	68 (19,7)	335	76 (22,7)	0,87 [0,65; 1,16] 0,350
Hilfsmittel-assoziierte Infektionen	345	56 (16,2)	335	34 (10,1)	1,60 [1,07; 2,38] 0,023
Hypokaliämie	345	47 (13,6)	335	57 (17,0)	0,80 [0,56; 1,14] 0,242
Pneumonie	345	45 (13,0)	335	47 (14,0)	0,93 [0,64; 1,36] 0,737
Erhöhte ALT-Werte	345	44 (12,8)	335	32 (9,6)	1,34 [0,87; 2,05] 0,223

a) Angabe zur absoluten Differenz nur bei statistisch signifikantem, sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.

b) Die Größenordnung der medianen Überlebenszeit einschließlich deren absolute Differenz sind aufgrund eines Plateaueffektes in den Kaplan-Meier-Kurven im Bereich einer Ereignisrate von 50 % nicht valide beurteilbar.

c) Cox-Regression stratifiziert nach FLT3-Stratum (TKD; ITD < 0,7; ITD ≥ 0,7) bei Randomisierung.

d) einseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach FLT3-Stratum bei Randomisierung.

e) Anzahl der Patienten, die innerhalb von 60 Behandlungstagen nach Therapiebeginn eine Komplettremission erreicht haben.

f) zweiseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach FLT3-Stratum bei Randomisierung.

g) Wald-95%-Konfidenzintervall.

h) einseitiger p-Wert nach Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für FLT3-Stratum bei Randomisierung.

i) Beinhaltet allogene Stammzelltransplantation von verwandten und nicht-verwandten Spendern, autologe Stammzelltransplantation, Nabelschnurblut und andere.

j) zweiseitiger p-Wert nach Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für FLT3-Stratum bei Randomisierung.

k) Fisher's Exact Test.

l) alle Studienzentren außer Nordamerika.

m) alle Studienzentren.

n) Therapieabbruch von Midostaurin bzw. Placebo.

AD: Absolute Differenz, CR: komplette Remission, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan-Meier, n.a.: nicht angezeigt, n.b.: nicht berechenbar, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse, vs.: versus.

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

ca. 380 - 510 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 Rydapt® (Wirkstoff: Midostaurin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004095/WC500237581.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

### FLT3-Nachweis

Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (als interne Tandemduplikation [ITD] oder in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mit einem validierten Test bestätigt werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten<sup>3</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<i>Induktionschemotherapie (Midostaurin + Cytarabin + Daunorubicin)</i>	
Midostaurin	10.169,74 € - 20.339,48 €
Cytarabin	283,85 € - 567,70 €
Daunorubicin	548,46 € - 1.096,92 €
Gesamt	11.002,05 € - 22.004,10 €
<i>Konsolidierungstherapie (Midostaurin + Cytarabin)</i>	
Midostaurin	40.678,96 €
Cytarabin	5.274,48 €
Gesamt	45.953,44 €
<i>Erhaltungstherapie (Midostaurin)</i>	
140.923,54 € - 158.357,38 €	
<b>Gesamtkosten</b>	<b>208.881,08 € – 215.312,87 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<i>Induktionschemotherapie</i>					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	7	1 – 2	567 € - 1.134 €
Daunorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	1 – 2	243 € - 486 €
<i>Konsolidierungstherapie</i>					
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	4	1.944 €

<sup>3</sup> Es werden nur die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

**II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken