



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:**

Beschluss wurde aufgehoben

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 Endpunkten¹:

Studie RATIFY:

Therapiephase	Intervention	Kontrolle
Induktion	Midostaurin + Standardchemotherapie ²	Placebo + Standardchemotherapie ²
Konsolidierung	gefolgt von Midostaurin + Hochdosis-Cytarabin (3 g/m ²)	gefolgt von Placebo + Hochdosis-Cytarabin (3 g/m ²)
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) ^{a)}
Mortalität					
Gesamt-überleben ^{b)}	360	74,74 [31,54; n.b.] 171 (47,5)	357	25,59 [18,63; 42,87] 186 (52,1)	0,77 ^{c)} [0,63; 0,95] 0,0078 ^{d)} 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]
Morbidität					
Krankheitsfreies Überleben					
Zeit ab Erreichen der Kompletten Remission bis zum Rezidiv oder Tod					
	212 ^{e)}	26,74 [19,35; n.b.] 109 (51,4)	191 ^{e)}	15,51 [11,33; 23,46] 114 (59,7)	0,71 ^{c)} [0,55; 0,92] 0,0051 ^{f)} AD= + 11,23 Monate

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

² Die Standardchemotherapie bestand aus: Cytarabin (200 mg/m²/Tag) an den Tagen 1 - 7 und Daunorubicin (60 mg/m²/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] ^{g)} p-Wert
Morbidität					
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 ^{h)}
Rate der Stammzelltransplantationen ^{l)}					
	360	214 (59,4)	357	197 (55,2)	0,04 [-0,03; 0,11] 0,250 ^{j)}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Wurde nicht erhoben.					
Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % - KI] p-Wert ^{k)}
Unerwünschte Ereignisse					
UE	229 ^{l)}	229 (100)	226 ^{l)}	226 (100)	1,00 n.b.
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 4)	345 ^{m)}	344 (99,7)	335 ^{m)}	335 (100)	1,00 [0,99; 1,00] 1,000
SUE	229 ^{l)}	106 (46,3)	226 ^{l)}	117 (51,8)	0,89 [0,74; 1,08] 0,261
Abbruch wegen UE ⁿ⁾	229 ^{l)}	19 (8,3)	226 ^{l)}	12 (5,3)	1,56 [0,78; 3,14] 0,264
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-4 mit Häufigkeit >10 %					
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 ^{k)}
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

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

Jahrestherapiekosten³:

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 €
Gesamtkosten	208.881,08 € – 215.312,87 €

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 €

³ 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 veröffentlicht.

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben