

# 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 (aggressive systemische Mastozytose)**

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. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Midostaurin in der Fassung des Beschlusses vom 5. April 2018 zu dem Anwendungsgebiet „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 Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## **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:

- als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

### **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:**

nicht quantifizierbar

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

- Pivotal Studie: einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie CPKC412D2201
- Supportive Studie: einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie CPKC412A2213

| Endpunkt                                                                          | Studie CPKC412D2201 (pivotal)                         |                                                                          |                                                      |                                                                          | Studie CPKC412A2213 (supportiv)                      |                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                   | Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup>              |                                                                          | Midostaurin PEP-Population <sup>b)</sup>             |                                                                          | Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup>             |                                                                          |
|                                                                                   | N                                                     | Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N                                                    | Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N                                                    | Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> |
| <b>Mortalität</b>                                                                 |                                                       |                                                                          |                                                      |                                                                          |                                                      |                                                                          |
|                                                                                   | 116                                                   | 28,7<br>[20,3; 38,0]<br><br>67 (57,8)                                    | 89                                                   | 26,8<br>[17,6; 34,7]<br><br>54 (60,7)                                    | 26                                                   | 40<br>[19,2; n.b.]<br><br>11 (42,3)                                      |
| <b>Morbidität</b>                                                                 |                                                       |                                                                          |                                                      |                                                                          |                                                      |                                                                          |
| Progressionsfreies Überleben <sup>c)</sup>                                        |                                                       |                                                                          |                                                      |                                                                          |                                                      |                                                                          |
|                                                                                   | 116                                                   | 17,0<br>[10,2; 24,8]<br><br>45 (38,8)                                    | 89                                                   | 17,0<br>[10,2; 24,8]<br><br>45 (50,6)                                    | 26                                                   | 38,6<br>[11,3; n.b.]<br><br>8 (30,8)                                     |
| Endpunkt                                                                          | Studie CPKC412D2201 (pivotal)                         |                                                                          |                                                      |                                                                          | Studie CPKC412A2213 (supportiv)                      |                                                                          |
|                                                                                   | Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup><br>(N = 116) |                                                                          | Midostaurin PEP-Population <sup>b)</sup><br>(N = 89) |                                                                          | Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup><br>(N = 26) |                                                                          |
|                                                                                   | N                                                     | MW (SD)                                                                  | N                                                    | MW (SD)                                                                  | N                                                    | MW (SD)                                                                  |
| <b>Morbidität</b>                                                                 |                                                       |                                                                          |                                                      |                                                                          |                                                      |                                                                          |
| Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS, Gesamt) – Veränderung gegenüber Baseline |                                                       |                                                                          |                                                      |                                                                          |                                                      |                                                                          |
| Nach 6 Zyklen <sup>d)</sup>                                                       | 70                                                    | -0,4 (0,6)                                                               | 53                                                   | -0,4 (0,6)                                                               | Nicht erhoben                                        |                                                                          |
| Nach 12 Zyklen <sup>d)</sup>                                                      | 56                                                    | -0,4 (0,5)                                                               | 41                                                   | -0,4 (0,5)                                                               |                                                      |                                                                          |

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

| Endpunkt                                                                                    | Studie CPKC412D2201<br>(pivotal)                           |                                       |                   |                                       |                   |                                       | Studie<br>CPKC412A2213<br>(supportiv)                   |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                             | Midostaurin<br>PEP-Population <sup>b)e)</sup><br>(N = 116) |                                       |                   |                                       |                   |                                       | Midostaurin<br>FAS-Population <sup>a)</sup><br>(N = 26) |                                       |
|                                                                                             | Baseline                                                   |                                       | Nach 12<br>Zyklen |                                       | Nach 24<br>Zyklen |                                       | N                                                       | Patienten<br>mit<br>Ereignis n<br>(%) |
|                                                                                             | N <sup>f)</sup>                                            | Patienten<br>mit<br>Ereignis n<br>(%) | N <sup>f)</sup>   | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) | N <sup>f)</sup>   | Patienten<br>mit<br>Ereignis<br>n (%) |                                                         |                                       |
| <b>Morbidität</b>                                                                           |                                                            |                                       |                   |                                       |                   |                                       |                                                         |                                       |
| Mediatorbedingte Symptome <sup>g)</sup>                                                     |                                                            |                                       |                   |                                       |                   |                                       |                                                         |                                       |
| Aszites                                                                                     | 53                                                         | 21 (39,6)                             | 31                | 3 (9,7)                               | 24                | 3 (12,5)                              | Nicht erhoben                                           |                                       |
| Diarrhö                                                                                     | 53                                                         | 19 (35,8)                             | 31                | 8 (25,8)                              | 24                | 10 (41,7)                             |                                                         |                                       |
| Bauchschmerzen/<br>-krämpfe                                                                 | 53                                                         | 18 (34,0)                             | 31                | 3 (9,7)                               | 24                | 5 (20,8)                              |                                                         |                                       |
| Urtikaria pigmentosa                                                                        | 53                                                         | 18 (34,0)                             | 31                | 6 (19,4)                              | 24                | 7 (29,2)                              |                                                         |                                       |
| Übelkeit                                                                                    | 53                                                         | 16 (30,2)                             | 31                | 17 (54,8)                             | 24                | 12 (50)                               |                                                         |                                       |
| Schmerzen im<br>Bewegungsapparat                                                            | 53                                                         | 12 (22,6)                             | 31                | 7 (22,6)                              | 24                | 9 (37,5)                              |                                                         |                                       |
| Erbrechen                                                                                   | 53                                                         | 12 (22,6)                             | 31                | 8 (25,8)                              | 24                | 6 (25)                                |                                                         |                                       |
| Hitzewallungen                                                                              | 53                                                         | 12 (22,6)                             | 31                | 5 (16,1)                              | 24                | 4 (16,7)                              |                                                         |                                       |
| Neurologische<br>Symptome                                                                   | 53                                                         | 10 (18,9)                             | 31                | 2 (6,5)                               | 24                | 5 (20,8)                              |                                                         |                                       |
| Pruritus/<br>Quaddelbildung                                                                 | 53                                                         | 9 (17,0)                              | 31                | 7 (22,6)                              | 24                | 8 (33,3)                              |                                                         |                                       |
| Schwere Osteopenie/<br>Osteoporose                                                          | 53                                                         | 8 (15,1)                              | 31                | 2 (6,5)                               | 24                | 4 (16,7)                              |                                                         |                                       |
| Psychiatrische/<br>psychologische<br>Symptome                                               | 53                                                         | 7 (13,2)                              | 31                | 4 (12,9)                              | 24                | 6 (25)                                |                                                         |                                       |
| Schmerzen                                                                                   | 53                                                         | 6 (11,3)                              | 31                | 3 (9,7)                               | 24                | 3 (12,5)                              |                                                         |                                       |
| Peptische Ulzera mit<br>und ohne Blutungen                                                  | 53                                                         | 4 (7,5)                               | 31                | 1 (3,2)                               | 24                | 2 (8,3)                               |                                                         |                                       |
| Episodische<br>Anaphylaxie/<br>(Beinahe-) Ohnmacht<br>mit Hitzewallungen<br>und Tachykardie | 53                                                         | 4 (7,5)                               | 31                | 1 (3,2)                               | 24                | 3 (12,5)                              |                                                         |                                       |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studie CPKC412D2201 (pivotal)                      |                              |                                                   |            | Studie CPKC412A2213 (supportiv)                   |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup> (N = 116) |                              | Midostaurin PEP-Population <sup>b)</sup> (N = 89) |            | Midostaurin FAS-Population <sup>a)</sup> (N = 26) |                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | N                                                  | MW (SD)                      | N                                                 | MW (SD)    | N                                                 | MW (SD)                      |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                    |                              |                                                   |            |                                                   |                              |
| SF-12 – Veränderung gegenüber Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                    |                              |                                                   |            |                                                   |                              |
| Physical Component Summary (PCS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                    |                              |                                                   |            | Nicht erhoben                                     |                              |
| Nach 6 Zyklen <sup>d)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 69                                                 | 6,6 (9,5)                    | 52                                                | 6,4 (10,4) |                                                   |                              |
| Nach 12 Zyklen <sup>d)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 54                                                 | 5,7 (11)                     | 39                                                | 6,7 (12,1) |                                                   |                              |
| Mental Component Summary (MCS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    |                              |                                                   |            |                                                   |                              |
| Nach 6 Zyklen <sup>d)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 69                                                 | 4,9 (9,6)                    | 52                                                | 4,7 (9,5)  |                                                   |                              |
| Nach 12 Zyklen <sup>d)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 54                                                 | 4,5 (9,0)                    | 39                                                | 3,6 (9,6)  |                                                   |                              |
| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studie CPKC412D2201 (pivotal)                      |                              |                                                   |            | Studie CPKC412A2213 (supportiv)                   |                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Midostaurin Safety-Population                      |                              |                                                   |            | Midostaurin Safety-Population                     |                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | N                                                  | Patienten mit Ereignis n (%) |                                                   |            | N                                                 | Patienten mit Ereignis n (%) |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    |                              |                                                   |            |                                                   |                              |
| UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 116                                                | 116 (100)                    |                                                   | 26         | 26 (100)                                          |                              |
| UE (CTCAE-Grad ≥3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 116                                                | 103 (88,8)                   |                                                   | 26         | 16 (61,5)                                         |                              |
| Schwerwiegende UE (SUE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 116                                                | 85 (73,3)                    |                                                   | 26         | 12 (46,2)                                         |                              |
| UE, die zum Studienabbruch führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 116                                                | 30 (25,9)                    |                                                   | 26         | 4 (15,4)                                          |                              |
| <p>a) Alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen wurde.</p> <p>b) Alle Patienten der FAS-Population, die die diagnostischen Kriterien für ASM oder MCL erfüllen und mindestens ein messbares C-Finding und/oder transfusionsabhängige Anämie bestätigt durch das SSC aufweisen.</p> <p>c) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>d) ein Zyklus entspricht 28 Tage.</p> <p>e) Daten für die FAS-Population liegen nicht vor.</p> <p>f) Anzahl der Patienten mit mindestens einem Wert.</p> <p>g) Die Erfassung der mediatorbedingten Symptome wurde erst mit Amendement 2 eingeführt. Angaben zu Studienbeginn liegen daher nur für einen Teil der Studienpopulation vor.</p> <p>ASM: aggressive systemische Mastozytose, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FAS: Full analysis set, KI: Konfidenzintervall, MCL: Mastzelleukämie, MCS: Mental Component Summary, MSAS: Memorial Symptom Assessment Scale, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Summary, PEP: Primary efficacy population, SD: Standardabweichung, SF-12: 12-Item Short Form Health Survey, SSC: Study Steering Committee, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse</p> |                                                    |                              |                                                   |            |                                                   |                              |

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

ca. 20 – 200 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 aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und Mastzelleukämie (MCL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

**4. Therapiekosten**

**Jahrestherapiekosten:**

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--------------------------|----------------------------------|
| Midostaurin              | 530.279,30 €                     |

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**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