

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 – Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 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 22. März 2019 (BAnz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) wie folgt ergänzt:**

Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)

Beschluss vom: 22. März 2019

In Kraft getreten am: 22. März 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

Vyxeos ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) 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.

Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)

Ausmaß des Zusatznutzens von Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung):

beträchtlich

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie CLTR0310-301:

Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) vs. Cytarabin + Daunorubicin (7+3 Schema)

Studiendesign: randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie
Parallelgruppendesign (1:1) mit zwei Behandlungsarmen

Mortalität

Endpunkt	Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)		Cytarabin + Daunorubicin (7+3 Schema)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	153	9,56 [6,60; 11,86] 104 (68,0)	156	5,95 [4,99; 7,75] 132 (84,6)	HR: 0,69 [0,52; 0,90] 0,005 ^b AD: + 3,6 Monate

Morbidität

Endpunkt	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>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Ereignisfreies Überleben (EFS)					
	153	2,53 [2,07; 4,99] 121 (79,1)	156	1,31 [1,08; 1,64] 143 (91,7)	HR: 0,74 [0,58; 0,96] 0,021 ^b AD: + 1,2 Monate
Remissionsdauer					
	73	6,93 [4,60; 9,23] 42 (57,5)	52	6,11 [3,45; 8,71] 39 (75,0)	HR: 0,77 [0,47; 1,26] 0,294 ^b

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 02. Januar 2019) und dem Amendment vom 19. Februar 2019 zur Dossierbewertung, sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Komplettes Ansprechen (CR)					
CR	153	57 (37,3)	156	40 (25,6)	OR: 1,69 ^d [1,03, 2,78] 0,040 ^e
Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CR+ CRi)					
CR+CRi	153	73 (47,7)	156	52 (33,3)	OR: 1,77 ^d [1,11, 2,81] 0,016 ^e
Rate der Stammzelltransplantationen					
	153	52 (34,0)	156	39 (25,0)	–

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)		Cytarabin + Daunorubicin (7+3 Schema)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	153	– 153 (100)	151	– 151 (100)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	153	83,0 [58,0; 124,0] 90 (59)	151	n.e. [99,0; -] 65 (43)	HR: 1,40 [1,01;1,93] 0,041
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	153	9,0 [9,0;11,0] 141 (92)	151	9,0 [9,0;10,0] 137 (91)	HR: 0,96 [0,75;1,22] 0,710
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	153	– 3 (2)	151	– 2 (1)	–

Endpunkt	Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)		Cytarabin + Daunorubicin (7+3 Schema)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Infektionen gesamt	153	9,0 [9,0; 11,0] 142 (93)	151	9,0 [8,0; 10,0] 140 (93)	HR: 0,96 [0,76; 1,22] 0,726
CTCAE-Grad ≥ 3		12,0 [10,0; 14,0] 128 (84)		11,0 [9,0; 13,0] 130 (86)	HR: 0,94 [0,73; 1,20] 0,592
Blutungsereignisse gesamt	153	18,0 [15,0; 21,0] 114 (75)	151	22,0 [13,0; 40,0] 90 (60)	HR: 1,20 [0,91; 1,60] 0,194
CTCAE-Grad ≥ 3		n.e. [-; -] 18 (12)		n.e. [-; -] 13 (9)	HR: 1,33 [0,65; 2,73] 0,436
Kardiale Ereignisse gesamt	153	153,0 [36,0; -] 75 (49)	151	n.e. [34,0; -] 72 (48)	HR: 1,01 [0,73; 1,40] 0,970
CTCAE-Grad ≥ 3		n.e. [-; -] 24 (16)		n.e. [-; -] 27 (18)	HR: 0,85 [0,48; 1,48] 0,562
Gastrointestinale Ereignisse gesamt	153	5,0 [4,0; 6,0] 140 (92)	151	4,0 [4,0; 5,0] 144 (95)	HR: 0,79 [0,62; 1,01] 0,041
CTCAE-Grad ≥ 3		n.e. [-; -] 23 (15)		n.e. [-; -] 25 (17)	HR: 0,85 [0,48; 1,51] 0,571
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; p-Wert basiert auf zweiseitigem Log-Rank-Test stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Alter und AML-Typ)</p> <p>^c Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; ITT-Population ohne Zensurierung nach Stammzelltransplantation (Primäranalyse)</p> <p>^d Bei dem im Studienbericht und Dossier des pharmazeutische Unternehmers berichteten Effektschätzer (Odds Ratio) werden folgende Kritikpunkte angebracht: 1) Es wurde a priori nicht eindeutig definiert welcher Effektschätzer für die Primäranalyse des Ansprechens berechnet werden sollte; 2)</p>					

Es ist unklar, welche Adjustierungsfaktoren in der Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; 3) Es wurden nicht alle im SAP geplanten uni- und multivariaten Analysen für diesen Endpunkt identifiziert. Zudem wäre die Berechnung eines relativen Risikos im Vergleich zur Berechnung eines Odds Ratio prinzipiell zu präferieren.

^e Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers: zweiseitiger p-Wert; Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Alter und AML-Typ).

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; OR = Odds Ratio; vs. = versus

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

ca. 310 bis 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 Vyxeos[®] (Wirkstoff: Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Februar 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Erste Induktion	
Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)	44.018,76 €
Ggf. zweite Induktion	
Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)	29.345,84 €
Erste Konsolidierung	
Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)	29.345,84 €
Ggf. zweite Konsolidierung	
Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)	29.345,84 €
gesamt	73.364,60 € - 132.056,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2 - 3	3 - 9	243 € - 729 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken