

# 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:<sup>1</sup>**

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) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	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 <sup>b</sup> 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) <sup>a</sup>
<b>Ereignisfreies Überleben (EFS)</b>					
	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 <sup>b</sup> AD: + 1,2 Monate
<b>Remissionsdauer</b>					
	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 <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> 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) <sup>a</sup>
<b>Komplettes Ansprechen (CR)</b>					
CR	153	57 (37,3)	156	40 (25,6)	OR: 1,69 <sup>d</sup> [1,03, 2,78] 0,040 <sup>e</sup>
<b>Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CR+ CRi)</b>					
CR+CRi	153	73 (47,7)	156	52 (33,3)	OR: 1,77 <sup>d</sup> [1,11, 2,81] 0,016 <sup>e</sup>
<b>Rate der Stammzelltransplantationen</b>					
	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) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	153	– 153 (100)	151	– 151 (100)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	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
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	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
<b>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	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) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>					
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><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>b</sup> 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><sup>c</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; ITT-Population ohne Zensurierung nach Stammzelltransplantation (Primäranalyse)</p> <p><sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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<sup>®</sup> (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](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
<b>Erste Induktion</b>	
Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)	44.018,76 €
<b>Ggf. zweite Induktion</b>	
Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)	29.345,84 €
<b>Erste Konsolidierung</b>	
Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)	29.345,84 €
<b>Ggf. zweite Konsolidierung</b>	
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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken