

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation)**

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 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 2. April 2020 (BAnz AT 26.06.2020 B3), wie folgt zu ändern:

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

## **Gilteritinib**

Beschluss vom: 14. Mai 2020

In Kraft getreten am: 14. Mai 2020

BAnz AT 26.06.2020 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Oktober 2019):**

XOSPATA ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Gilteritinib 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. Halbsatz 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) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Gilteritinib:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Studie ADMIRAL (2215-CL-0301):

Gilteritinib vs. Salvage-Chemotherapie

Salvage-Chemotherapie: geringe Intensität: Low-dose Cytarabin oder Azacitidin;

hohe Intensität: MEC oder FLAG-IDA

Studiendesign: randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie

Parallelgruppendesign (2:1) mit 2 Behandlungsarmen

### Mortalität

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		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>	
<b>Gesamtüberleben</b>					
	247	9,3 [7,7; 10,7] 171 (69,2)	124	5,6 [4,7; 7,3] 90 (72,6)	0,64 [0,49; 0,83] 0,0007 AD: + 3,7 Monate

### Morbidität

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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>	
<b>BFI</b>	Keine verwertbaren Daten				
<b>Leukämie-spezifische Symptome</b>	Keine verwertbaren Daten				
<b>FACIT-Dys-SF</b>	Keine verwertbaren Daten				
<b>EQ-5D-VAS</b>	Keine verwertbaren Daten				
<b>Vollständige Remission</b>	Keine verwertbaren Daten				
<b>Rate der Stammzell-transplantationen<sup>b</sup></b>	247	- 63 (25,5)	124	- 19 (15,3)	1,66 <sup>c</sup> [1,05; 2,65] 0,0260

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 02. März 2020), sofern nicht anders indiziert.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>FACT-Leu</b>	Keine verwertbaren Daten				

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	246	- 246 (100)	109	- 107 (98,2)	-
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	246	0,3 [0,3; 0,4] 236 (95,9)	109	0,2 [0,1; 0,2] 94 (86,2)	0,7 [0,55; 0,90] 0,0044
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	246	1,6 [1,3; 1,9] 204 (82,0)	109	2,5 [1,5; n.e.] 33 (30,03)	1,71 [1,17; 2,50] 0,0057
<b>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</b>					
	246	n.e. 58 (23,6)	109	5,8 [4,9; n.e.] 13 (11,9)	0,5 [0,25; 0,98] 0,0445
<b>UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad)</b>					
Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom	246	- 8 (3,3)	109	- 4 (3,7)	0,31 [0,08; 1,27] 0,1029
CTCAE-Grad ≥ 3		3 (1,2)		2 (1,8)	-

(Fortsetzung)

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Herzversagen	246	- 19 (7,7)	109	- 3 (2,8)	1,27 [0,35; 4,57] 0,7140
CTCAE-Grad ≥ 3		10 (4,1)		1 (0,9)	-
Perikarditis/ Perikarderguss	246	- 15 (6,1)	109	- 0	n. b.
CTCAE-Grad ≥ 3		3 (1,2)		0	-
Arrhythmie durch QT-Verlängerung	246	- 35 (14,2)	109	- 2 (1,8)	3,43 [0,80; 14,74] 0,0978
CTCAE-Grad ≥ 3		20 (8,1)		2 (1,8)	-
Erhöhung Kreatinphospho- kinase	246	- 64 (26,0)	109	- 5 (4,6)	3,12 [1,23; 7,90] 0,0166
CTCAE-Grad ≥ 3		19 (7,7)		1 (0,9)	-
Erhöhung der Lebertrans- aminase	246	- 129 (52,4)	109	- 24 (22,0)	1,61 [1,03; 2,53] 0,0363
CTCAE-Grad ≥ 3		58 (23,6)		8 (7,3)	-
Gastrointestinale Obstruktion	246	- 4 (1,6)	109	- 1 (0,9)	0,25 [0,02; 3,55] 0,3035
CTCAE-Grad ≥ 3		2 (0,8)		0	-
Gastrointestinale Perforation	246	- 4 (1,6)	109	- 3 (2,8)	0,27 [0,05; 1,43] 0,1248
CTCAE-Grad ≥ 3		3 (1,2)		1 (0,9)	-
Gastrointestinale Blutung	246	- 20 (8,1)	109	- 2 (1,8)	1,59 [0,35; 7,19] 0,5475
CTCAE-Grad ≥ 3		6 (2,4)		2 (1,8)	-

(Fortsetzung)

- <sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung  
<sup>b</sup> während der Studienperiode (Gilteritinib) bzw. als Folgetherapie (Salvage-Chemotherapie)  
<sup>c</sup> Angaben aus Dossier (Modul 4)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus; CR = vollständige Remission; CRh = vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; BFI = Brief Fatigue Inventory; FACIT-Dys-SF = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACT-Leu = Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia;

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n.b.	keine verwertbaren Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	keine verwertbaren Daten
Nebenwirkungen	↔	kein relevanter Unterschied

Erläuterungen:  
 ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential  
 ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential  
 ↔: kein relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine Daten vor  
 n.b.: nicht bewertbar

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

ca. 220 bis 580 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 XOSPATA (Wirkstoff: Gilteritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Februar 2020):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_de.pdf)

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

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss seitens des pharmazeutischen Unternehmers folgendes Informationsmaterial zu Gilteritinib zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte

#### FLT3-Nachweis

Vor der Einnahme von Gilteritinib muss für den Patienten mit der rezidierten oder refraktären AML das Vorliegen der FMS ähnlichen (like) Tyrosinkinase 3 (FLT3) Mutation (interne Tandemduplikationen [ITD] oder Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mithilfe eines validierten Tests bestätigt worden sein.

### 4. Therapiekosten

#### **Jahrestherapiekosten:**

Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gilteritinib	279.434,35 € - 465.723,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. April 2020)

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 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 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken