

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum 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

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Midostaurin (Rydapt®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten .....	11
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Midostaurin ist der 15. Oktober 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 11. Oktober 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Midostaurin zur Behandlung der FLT3-positiven akuten myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-12) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Midostaurin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Midostaurin (Rydapt®) gemäß Fachinformation

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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Die Nutzenbewertung erfolgte auf Grundlage der doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Phase III-Studie RATIFY (CPKC412A2301). Die Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche eine neu diagnostizierte FLT3-positive akute myeloische Leukämie (AML) hatten und zwischen 18 und 60 Jahre alt waren.

Die Studie ist in drei Therapiephasen aufgeteilt. In der Induktionsphase wurde Midostaurin gegenüber Placebo in einer Kombinationstherapie mit Cytarabin und Daunorubicin nach dem „7+3“-Schema verglichen. Midostaurin bzw. Placebo wurden an den Tagen 8 - 21 des 21-Tage Zyklus verabreicht. Das Ansprechen der Patienten wurde am Tag 21 und erneut innerhalb einer Woche durch Untersuchung des Knochenmarks bestimmt. Patienten, die eine vollständige Remission erreichten, erhielten in der zweiten Behandlungsphase eine Konsolidierungstherapie. Patienten ohne vollständige Remission erhielten eine erneute Induktionstherapie und anschließend bei Erreichen einer Kompletten Remission eine Konsolidierungstherapie. Die Konsolidierungstherapie wurde in einem 28-Tage Zyklus durchgeführt. Hierbei wurde Midostaurin bzw. Placebo in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin eingesetzt. Cytarabin wurde an den Tagen 1, 3 und 5 alle 12 Stunden verabreicht und Midostaurin bzw. Placebo in den darauffolgenden Tagen 8 – 21. Die Patienten konnten bis zu vier Zyklen der Konsolidierungstherapie erhalten. Patienten, die sich nach der Konsolidierungstherapie weiterhin in Remission befanden, erhielten in der dritten Therapiephase eine Monotherapie mit Midostaurin oder Placebo als Erhaltung. Midostaurin bzw. Placebo wurden kontinuierlich an den Tage 1 – 28 eines 28-Tage Zyklus eingenommen. Die Erhaltungstherapie konnte bis zu 12 Zyklen umfassen. Nach dem Ende der Studienbehandlung (fehlende Komplettermission, Rezidiv oder Stammzelltransplantation) wurden die Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des Transplantationsstatus und des Auftretens eines Rezidivs (sofern eine Komplettermission erreicht war) für maximal 10 Jahre ab Studieneintritt weiter beobachtet.

Die Patienten in der Studie waren im Median 47 bzw. 48 Jahre alt. Der größte Teil der Patienten wies einen ECOG Performance Status von 0 bis 1 auf (89,8 % bzw. 86,9 %). Eine FLT3-Mutation in der Tyrosinkinase-Domäne (FLT3-TKD) war bei 23,1 % bzw. 22,4 % der Patienten vorhanden, wogegen 76,7 % bzw. 76,8 % eine interne Tandemduplikation (FLT3-ITD) oder eine FLT3-TKD und FLT3-ITD aufwiesen. Das FLT3-ITD-Allelverhältnis war bei 40,6 % bzw. 39,8 % der Patienten  $\geq 0,7$  %.

Insgesamt wurden 719 Patienten auf die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Nach der Randomisierung wurden zwei Patienten aufgrund von Problemen mit der Einwilligungserklärung ausgeschlossen, sodass die Studienauswertung für 717 Patienten erfolgte (N = 360 Midostaurin, N = 357 Placebo). Die Randomisierung wurde nach FLT3-Mutationsstatus stratifiziert. Von den eingeschlossenen Patienten erhielten 709 die Studienmedikation der Induktionsphase (N = 355 Midostaurin, N = 354 Placebo). Die Medikation der Konsolidierungsphase wurde 441 Patienten mindestens einmal verabreicht (N = 231 Midostaurin, N = 210 Placebo). Die Erhaltungstherapie wurde mit 205 Patienten durchgeführt (N = 120 Midostaurin, N = 85 Placebo). Der häufigste Grund für einen Abbruch der vorgesehenen Therapie war der Beginn einer alternativen Behandlung, einschließlich einer Stammzelltransplantation, gefolgt vom Progress bzw. Rezidiv der AML.

Unter anderem durch das potentielle Vorhandensein von altersassoziierten, biologisch ungünstigen Subentitäten der AML und durch mögliche Komorbiditäten weisen ältere Patienten mit AML eine wesentlich schlechtere Prognose im Vergleich zu jüngeren Patienten auf. Da die RATIFY-Studie nur mit Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren durchgeführt wird, bestehen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf ältere

Patienten Unsicherheiten, insbesondere auch, da die in der Studie eingesetzte Dosierung von hochdosiertem Cytarabin (3 g/m<sup>2</sup>) in der Konsolidierungstherapie nicht den Empfehlungen für ältere, „fite“ Patienten von 1,5 g/m<sup>2</sup> entspricht. Aktualisierte Empfehlungen verweisen auch für jüngere Patienten auf eine maximale Dosierung von 1,5 g/m<sup>2</sup> Cytarabin im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 177 Studienzentren in 13 Ländern in Australien, Europa und Amerika durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen Juli 2008 und Oktober 2011. Die Fallzahlplanung der Studie wurde im Dezember 2010 geändert, da aufgrund einer höheren Rate an Stammzelltransplantationen und eines höheren Anteils von Patienten mit TKD-Mutation die Ereignisse im Gesamtüberleben langsamer eintraten als erwartet. Die finale konfirmatorische Analyse war bei Eintreten von 509 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Im Juni 2015 wurde eine weitere Protokolländerung eingeführt. Hierbei wurde festgelegt, dass die finale konfirmatorische Analyse unabhängig vom Eintreten der vorab definierten 509 Ereignisse im Gesamtüberleben am 1. April 2015 durchgeführt werden kann, da die Ereignisrate im Endpunkt Gesamtüberleben zu niedrig sei, als dass die anvisierte Anzahl an Ereignissen in einem angemessenen Zeitrahmen erreicht werden könnte. Die Festlegung des 1. April 2015 als Zeitpunkt des Datenschnittes erfolgte nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers durch das Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) des National Cancer Institute (NCI), USA. In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Datenschnitte zum Gesamtüberleben vorgelegt (7. März 2016 und 5. September 2016). Für diese Datenschnitte ist nicht eindeutig ersichtlich, ob es sich um a priori geplante oder post hoc festgelegte Analysen handelt. Für die vorliegende Bewertung werden deshalb die Ergebnisse der finalen Analyse vom 1. April 2015 herangezogen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Midostaurin wie folgt bewertet:

Für Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und Midostaurin in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und Midostaurin als Monotherapie zur Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter, FLT3-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Begründung:

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der RATIFY-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Die Behandlung mit Midostaurin führte im Vergleich zu Placebo zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio = 0,77 [0,63; 0,95], einseitiger p-Wert = 0,0078). Die Größenordnung der medianen Überlebenszeit in Monaten einschließlich deren absolute Differenz kann aufgrund eines Plateaueffektes in den Kaplan-Meier-Kurven im Bereich einer Ereignisrate von 50 % nicht valide beurteilt werden.

Von den Patienten mit einem Ereignis im Endpunkt Gesamtüberleben hatten 58,4 % bzw. 56,4 % eine Stammzelltransplantation erhalten. Die Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Gesamtüberleben mit Zensierung bei Stammzelltransplantation zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,75 [0,54; 1,03], einseitiger p-Wert = 0,037).

Patienten mit einer zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie, die drei bis fünf Jahre nach Beendigung der Behandlung kein Rezidiv aufweisen, gelten nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse als geheilt. Unter Berücksichtigung der potentiell kurativen Therapieintention und da im vorliegenden Fall die Größenordnung des Medians der Überlebenszeit nicht ausreichend sicher interpretiert werden kann, wird für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Mortalität zusätzlich die 5-Jahres-Überlebensrate herangezogen. Der Unterschied im 5-Jahres-Überleben betrug 8 % zugunsten von Midostaurin mit einem 95%-Konfidenzintervall von 15 % bis 0,7 %.

Insgesamt resultiert die Behandlung mit Midostaurin gegenüber Placebo in einem Vorteil in der Endpunktkategorie Mortalität. Die in der RATIFY-Studie eingesetzten Therapieregime werden nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse mit einer kurativen Therapieintention durchgeführt. Durch die Hinzunahme von Midostaurin wird gegenüber den bisher eingesetzten Therapieregimen eine Verbesserung des langfristigen Überlebens erzielt. Bei der Bewertung der klinischen Relevanz des festgestellten Unterschieds wird berücksichtigt, dass es sich in Anbetracht des 5-Jahres-Zeitraums um einen potentiell kurativen Behandlungseffekt handelt. Vor diesem Hintergrund wird der Effekt von Midostaurin auf die Überlebenszeit als eine beträchtliche Verbesserung gewertet.

### Morbidität

#### *Rezidive/Krankheitsfreies Überleben*

Der Operationalisierung in der RATIFY-Studie entsprechend wurden in die Auswertung des krankheitsfreien Überlebens ausschließlich Patienten eingeschlossen, die innerhalb von 60 Tagen nach dem Beginn der Induktionstherapie eine Komplettremission aufwiesen. Eine Re-Randomisierung der Patienten nach Erreichen der Komplettremission bzw. zum Beginn der Konsolidierungs- und Erhaltungsphase wurde nicht durchgeführt. Da durch die Auswahl von Patienten mit einer Komplettremission ein Bruch der Randomisierung erfolgte, ist von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse auszugehen.

Aufgrund des potentiell kurativen Therapieanspruchs der in der RATIFY-Studie durchgeführten Therapieregime zur Behandlung der zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie sind Rezidive bzw. das krankheitsfreie Überleben als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung patientenrelevant.

In der RATIFY-Studie war das krankheitsfreie Überleben definiert als die Zeit ab Erreichen der Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach dem Start der Induktionstherapie bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod des Patienten. Von den Patienten mit einer Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn erreichten im Midostaurin-Arm 94,3 % und im Placebo-Arm 94,2 % der Patienten eine Komplettremission zum Ende der Induktionsphase. Bei Patienten, die nach zwei Zyklen Induktionstherapie keine Komplettremission aufwiesen, wurde das Ansprechen innerhalb von einer Woche nach der hämatologischen Regeneration erneut evaluiert. In dieser Phase erreichten 2,4 % bzw. 2,1 % der Patienten eine Komplettremission. Bei 3,3 % bzw. 3,7 % der Patienten führte eine fehlende Komplettremission bis zu diesem Zeitpunkt zum Abbruch der Studienbehandlung.

Die Durchführung einer Konsolidierungstherapie für die Vermeidung eines (schnellen) Rezidivs ist für Patienten mit einer AML zwingend notwendig. Durch die Definition des krankheitsfreien Überlebens in der RATIFY-Studie wurde ausschließlich eine bestehende Komplettremission (kurz) nach Beendigung der Induktionstherapie und nicht der Konsolidierungstherapie betrachtet. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für

einen relevanten Anteil der Patienten auch Rezidive vor Abschluss der Konsolidierungstherapie erfasst worden sind. Somit entstehen zusätzlich zu dem bereits erwähnten Bruch der Randomisierung weitere wesentliche Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse. Daher wird das Ergebnis zum krankheitsfreien Überleben, das einen Vorteil für Midostaurin aufzeigt, in der Gesamtbewertung lediglich ergänzend herangezogen: es stützt die Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzen, die sich hierdurch aber nicht ändert.

In der Überlebenszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,71 [0,55; 0,92], p-Wert = 0,0051). Der mediane Unterschied im krankheitsfreien Überleben für Midostaurin im Vergleich zu Placebo liegt bei 11,23 Monaten.

#### *Komplette Remission (CR)*

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Komplette Remission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn“ zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der prozentuale Anteil der Kompletteremissionen war in der Interventionsgruppe mit 58,9 % geringfügig höher als in der Kontrollgruppe 53,5 %. Hierbei wurde keine Kompletteremission mit inkompletter hämatologischer Erholung (Cri) berücksichtigt.

Auch die weiteren durchgeführten Sensitivitätsanalysen ohne die Einschränkung auf die ersten 60 Behandlungstage zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Midostaurin-Arm und dem Placebo-Arm.

Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der RATIFY-Studie wurde der Endpunkt CR entsprechend der Cheson-Kriterien überwiegend durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen.

Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

#### *Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen*

Bezüglich der Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen als auch der Dauer bis zur Stammzelltransplantation sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorhanden.

Für das Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie kommen sowohl die allogene Stammzelltransplantation als auch eine konsolidierende Chemotherapie mit Cytarabin als potentiell kurative Therapieoption in Betracht. Somit stellt die Stammzelltransplantation nicht die einzige kurative Behandlungsoption dar. Aussagen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten von Midostaurin lassen sich anhand dieses Endpunktes nicht ableiten. Da es sich um einen relevanten klinischen Parameter handelt, wird der Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet.

## Lebensqualität

In der RATIFY-Studie wurde keine Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt.

## Nebenwirkungen

Die Erfassung der Nebenwirkungen erfolgte in den nordamerikanischen Zentren nur für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 – 4, mit Ausnahme von 13 vordefinierten unerwünschten Ereignissen. In den anderen Studienzentren wurden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert.

Bei nahezu allen Patienten traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. In der Induktions- und Konsolidierungsphase waren die UEs deutlich häufiger als in der Erhaltungsphase. Hinsichtlich der schweren UE mit CTCAE-Grad 3 – 4, schwerwiegenden UE und der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 – 4 und einer Häufigkeit von > 10 % zeigt sich in der Gesamtbetrachtung der drei Behandlungsphasen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Midostaurin im Vergleich zu Placebo für die Endpunkte exfoliative Dermatitis und Hilfsmittel-assoziierte Infektionen.

Insgesamt liegt ein Nachteil von Midostaurin bei den Nebenwirkungen vor, aufgrund einer Zunahme der spezifischen unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) exfoliative Dermatitis und Hilfsmittel-assoziierte Infektionen.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und Midostaurin in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und Midostaurin als Monotherapie zur Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter, FLT3-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), liegen aus der RATIFY-Studie Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Die Behandlung mit Midostaurin führte im Vergleich zu Placebo zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und der 5-Jahres-Überlebensrate, was als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer gewertet wird. Hierbei wird insbesondere berücksichtigt, dass durch die Hinzunahme von Midostaurin zu den bisher eingesetzten Therapieregimen eine Verbesserung des langfristigen Überlebens erzielt wird, bei der es sich in Anbetracht des 5-Jahres-Zeitraums um einen potentiell kurativen Behandlungseffekt handelt.

Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens zeigt sich ein Vorteil von Midostaurin im Vergleich zu Placebo. Da jedoch aufgrund der vorliegenden Definition des krankheitsfreien Überlebens und des Bruchs der Randomisierung relevante Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft und damit der Interpretation der Ergebnisse bestehen, wird das Ergebnis zum krankheitsfreien Überleben nur ergänzend herangezogen: es stützt die Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzen, die sich hierdurch aber nicht ändert.

Eine Bewertung des Einflusses von Midostaurin auf die krankheitsspezifische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann nicht vorgenommen werden, da weder die Symptomatik der Patienten noch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der RATIFY-Studie erhoben wurden.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich unter der Behandlung mit Midostaurin bei einzelnen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) ein erhöhtes Auftreten: exfoliative Dermatitis und Hilfsmittel-assoziierte Infektionen. Die Beurteilung der Gesamtraten und der Relevanz dieser erhöht auftretenden Nebenwirkungen ist schwierig, da im Rahmen der Induktions- und Konsolidierungstherapie eine erhöhte Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse, welche durch die Basis-Chemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin bzw. hochdosiertem Cytarabin verursacht werden, vorhanden ist. Die erhöht auftretenden unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4 und einer Häufigkeit von >10 % sind für die Patienten bedeutend, werden aber als kontrollierbar und behandelbar eingestuft.

Zusammenfassend wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt, da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

Unsicherheiten sind unter anderem dadurch vorhanden, dass der pharmazeutische Unternehmer, abweichend von den aktuellen Empfehlungen der EuropeanLeukemiaNet (ELN) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in der Altersgruppe der Patienten zwischen 65 und 74 Jahren ausschließlich einen ECOG Performance Status zwischen 0 und 1 für die Eignung für eine Standard-Induktionstherapie ansetzt. Des Weiteren entstehen Unsicherheiten aufgrund der ausschließlichen Verwendung von Durchschnittswerten, insbesondere für den Anteil der Patienten mit einer FLT3-positiven AML.

## 2.3 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 akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

In der RATIFY-Studie wurde Midostaurin bei Patienten mit einem Alter von über 60 Jahren nicht untersucht, da gemäß der zum Zeitpunkt des Studienbeginns aktuellen Empfehlungen eine intensive Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie für diese Patienten nicht infrage kam. Bei älteren Patienten soll daher, insbesondere unter Berücksichtigung des biologischen Alters, eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden, die bei Durchführung einer intensiven Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie bei dieser Patientenpopulation auch ohne die zusätzliche Gabe von Midostaurin geboten ist. Der Hinweis zur Durchführung einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung bedeutet weder eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Midostaurin nach § 92 Abs.1 SGB V, noch ist mit ihm eine Therapieempfehlung verbunden, den Wirkstoff bei dieser Patientengruppe generell nicht zu verordnen.

### 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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. Die Therapiekosten für das zweite Behandlungsjahr sind, sofern abweichend von den dargestellten Therapiekosten für das erste Behandlungsjahr, in der folgenden Herleitung aufgeführt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Induktionschemotherapie</i>				
Midostaurin	Tag 8 – 21 21 - Tage Zyklus	1 – 2 Zyklen	14	14 – 28
Cytarabin	Tag 1 – 7 21 - Tage Zyklus	1 – 2 Zyklen	7	7 – 14
Daunorubicin	Tag 1 – 3 21 – Tage-Zyklus	1 – 2 Zyklen	3	3 – 6
<i>Konsolidierungstherapie</i>				
Midostaurin	Tag 8 – 21 28 – Tage Zyklus	4 Zyklen	14	56
Cytarabin	Tag 1, 3 und 5 28 – Tage Zyklus	4 Zyklen	3	12
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Midostaurin	Tag 1 – 28 28 – Tage Zyklus	<u>1. Jahr</u> 6 Zyklen + 26 Tage – 7 Zyklen + 22 Tage <u>2. Jahr</u> 4 Zyklen + 6 Tage – 5 Zyklen + 2 Tage	28	<u>1. Jahr</u> 194 – 218  <u>2. Jahr</u> 118 – 142

## Verbrauch<sup>2</sup>:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Induktionschemotherapie</i>					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	14 – 28	56 – 112 WKA
Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>	378 mg	1 x 1000 mg	7 – 14	7 – 14 DFL, 1000 mg
Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	113,4 mg	6 x 20 mg	3 – 6	18 – 36 DFL, 20 mg
<i>Konsolidierungstherapie</i>					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	56	224 WKA
Cytarabin	3 g/m <sup>2</sup>	2 x 5,7 g	2 x 5000 mg 1 x 2000 mg	12	24 DFL, 5000 mg 12 DFL, 2000 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	<u>1. Jahr</u> 194 – 218 <u>2. Jahr</u> 118 – 142	<u>1. Jahr</u> 776 – 872 WKA <u>2. Jahr</u> 472 – 568 WKA
WKA: Weichkapsel, DFL: Durchstechflasche					

## Kosten:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

<sup>2</sup> Dosierungen aus der RATIFY-Studie.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Midostaurin	21.569,84 € (4 x 28 WKA, 25 mg)	20.339,48 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 1.228,59 € <sup>4</sup> ]
Cytarabin	76,73 € (1 DFL, 2000 mg)	71,84 € [1,77 €; 3,12 € <sup>4</sup> ]
	194,32 € (1 DFL, 5000 mg)	183,85 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 8,70 € <sup>4</sup> ]
Daunorubicin	34,86 € (1 DFL, 20 mg)	30,47 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 2,62 € <sup>4</sup> ]
WKA: Weichkapsel, DFL: Durchstechflasche		

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2018

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an.

<sup>3</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 11. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Midostaurin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Februar 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. Februar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	27. Februar 2018 13. März 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. April 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken