

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 (aggressive systemische Mastozytose)

Vom 5. April 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
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	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

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 aggressiven systemischen Mastozytose, der systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und der Mastzelleukämie 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) 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 Methoden¹ 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:

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

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin für die Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) liegen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien CPKC412D2201 (pivotal) und CPKC412A2213 (supportiv) vor.

Bei den Studien handelt es sich um einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studien.

Studie CPKC412D2201

In die Studie CPKC412D2201 wurden die Patienten sequentiell in drei Studienphasen rekrutiert. In Phase I wurden 40 Patienten eingeschlossen, welche zur primären Wirksamkeitsanalyse dienen sollten. Der Einschluss in Phase II begann, nachdem mindestens 15 der 40 Patienten der Phase I ein Therapieansprechen gezeigt hatten. Der Einschluss in Phase III (Extensionsphase) begann nachdem mindestens 19 Patienten der ersten 40 Patienten der Phase I bzw. mindestens 27 Patienten der 60 Patienten der Phase II ein Therapieansprechen zeigten. Midostaurin wurde kontinuierlich in 28-Tage Zyklen bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, einer intolerablen Toxizität oder bis zum Entzug der Einverständniserklärung verabreicht.

Die Differenzierung der Diagnose erfolgte anhand der WHO-Kriterien nach Valent et al. (2007). Bei Patienten mit einer assoziierten hämatologischen Neoplasie durfte die Erkrankung nicht lebensbedrohlich sein. Bei Patienten mit einer aggressiven systemischen Mastozytose oder einer Mastzelleukämie musste mindestens ein messbares C-Finding (Organbeeinträchtigung/Symptomatik) gemäß den Kriterien von Valent et al. (2003) und Cheson et al. (2000 bzw. 2006) vorhanden sein.

Allen 116 Patienten wurde eine Studienbehandlung zugewiesen (Full analysis set (FAS)). Mit Amendment 2 des Studienprotokolls wurde eine separate Patientenpopulation zur Auswertung der Wirksamkeit definiert (N = 89, primary efficacy population (PEP)). Dies wurde damit begründet, dass durch die Komplexität der Diagnosestellung einer aggressiven systemischen Mastozytose etwa 36 % der in Phase I eingeschlossenen Patienten nicht zur Auswertung des primären Endpunktes (Therapieansprechen) geeignet waren. Es wurde zudem ein Study Steering Committee eingeführt, welches eine zentrale Beurteilung der diagnostischen Kriterien für eine ASM, SM-AHN oder eine MCL und des Therapieansprechens vornahm.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 29 Studienzentren in Australien, Europa und Amerika durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen Januar 2009 und Dezember 2012. Die vorgelegten Ergebnisse beziehen sich auf eine Interimsanalyse der Studienergebnisse vom 1. Dezember 2014. Das Studienende ist auf einen Zeitraum von fünf Jahren nach der letzten Behandlung des ersten Patienten oder wenn alle Patienten die Studie abgebrochen haben, festgelegt.

Studie CPKC412A2213

Bei der supportiven Studie CPKC412A2213 handelt es sich um eine Prüfarzt-initiierte Studie, in die 26 Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL eingeschlossen wurden. Die Studie bestand aus zwei Phasen. In Phase I wurden 10 Patienten rekrutiert. Nachdem mindestens einer der ersten 10 Patienten ein Therapieansprechen zeigte, wurden weitere 15 Patienten in Phase II eingeschlossen. Midostaurin wurde kontinuierlich in 28-Tage Zyklen bis zu 12 Zyklen verabreicht. Im Anschluss an die 12 Zyklen bestand für die Patienten im Rahmen eines Extensionsprotokolls die Möglichkeit weiter mit Midostaurin behandelt zu werden. Das Fehlen eines Ansprechens des Patienten am Ende des zweiten Zyklus führte zum Abbruch

der Studienbehandlung. In der supportiven Studie CPKC412A2213 wurde kein Study Steering Committee etabliert, sodass der primäre Endpunkt, das Therapieansprechen, ausschließlich durch den Prüfarzt bewertet wurde.

Die Studie CPKC412A2213 startete im Juni 2005 und ist noch laufend. Die Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung beziehen sich auf den Datenschnitt vom 3. Dezember 2012. Zu diesem Zeitpunkt wurden im Rahmen der Studie noch sieben Patienten mit Midostaurin weiterbehandelt.

Die Patienten in den Studien waren im Median 63 bzw. 64,5 Jahre alt. In der Studie CPKC412D2201 hatten ca. 66 % der Patienten einen ECOG Performance Status von 0 bis 1. Im Gegensatz dazu wiesen in der Studie CPKC412A2213 ca. 46 % der Patienten einen ECOG Performance Status von 0 bis 1 auf. Eine aggressive systemische Mastozytose war bei 13,8 % bzw. 11,5 % der Patienten vorhanden. 18,1 % bzw. 23,1 % der Patienten hatten eine Mastzelleukämie. Die meisten Patienten wurden mit einer systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) diagnostiziert (62,9 % bzw. 65,4 %). Die assoziierte hämatologische Neoplasie war am häufigsten eine chronische myelomonozytäre Leukämie (25 % bzw. 57,7 %). Bei 84,5 % bzw. 69,2 % der eingeschlossenen Patienten war eine KIT-Mutation vorhanden, wobei die meisten eine D816V-Mutation aufwiesen. In der Studie CPKC412D2201 hatte über die Hälfte der Patienten keine frühere antineoplastische Therapie erhalten, wogegen in der supportiven Studie 69,2 % vorbehandelt waren.

Da es sich bei den vorliegenden Studien zu Midostaurin um offene und nicht-randomisierte Phase II-Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential für alle Endpunkte ausgegangen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesamtüberleben einen indirekten historischen Vergleich vor. Die historischen Daten stammen aus einem Patientenregister für seltene myeloproliferative Erkrankungen, welches am Universitätsklinikum Heidelberg angesiedelt ist. Das Register enthält insgesamt 48 Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL von denen 46 Patienten für den indirekten Vergleich herangezogen wurden. Es ist nicht ersichtlich auf Basis welcher Kriterien die Patienten aus den einarmigen Studien und dem Register für den indirekten Vergleich ausgewählt wurde. Demnach bleibt unklar inwieweit die Patienten aus dem Register repräsentativ für das vorliegende Anwendungsgebiet sind oder ob Verzerrungen aufgrund von Selektionseffekten vorliegen. Für die historische Kontrollgruppe fehlen relevante Informationen beispielsweise zu Vortherapien, Komorbiditäten und Begleitmedikation, sodass die Vergleichbarkeit der herangezogenen Patientengruppen unklar ist. Aufgrund der fehlenden Informationen zu wichtigen Patienten- und Krankheitscharakteristika erfolgte keine Adjustierung für relevante Faktoren zwischen den gepoolten Daten der beiden einarmigen Studien und der historischen Kontrollkohorte, sodass von einer Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden kann. Dies spiegelt sich auch in der Bewertung der EMA wider, welche den historischen Vergleich aufgrund methodischer Limitationen und einer Verzerrung zugunsten von Midostaurin als nicht geeignet ansieht, um valide Aussagen zur Wirksamkeit von Midostaurin abzuleiten (EPAR, Februar 2018). Da zudem das Ausmaß des beobachteten Effektes nicht in einer Größenordnung liegt, bei der ausgeschlossen werden kann, dass der Effekt allein auf systematischer Verzerrung beruht, stellt der vorgelegte indirekte Vergleich keine aussagekräftige Datengrundlage für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Midostaurin dar.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Midostaurin wie folgt bewertet:

Für Midostaurin als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in beiden Studien definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. In der Studie CPKC412D2201 lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 43 Monaten, wogegen in der supportiven Studie CPKC412A2213 im Median für 73 Monate nachbeobachtet wurde.

In der Studie CPKC412D2201 betrug das mediane Überleben der „Full analysis Set (FAS)“- Population 28,7 Monate und der „primary efficacy (PEP)“- Population 26,8 Monate. In der Studie CPKC412A2213 lag das mediane Überleben bei 40 Monaten.

Basierend auf den Daten der PEP-Population der Studie CPKC412D2201 für die einzelnen Subtypen der Erkrankung lag das mediane Überleben für Patienten mit ASM bei 51,1 Monaten. Patienten mit einer SM-AHN überlebten im Median 20,7 Monate und Patienten mit einer MCL 9,4 Monate.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war in beiden Studien definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten bestätigten Progression oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

In der Studie CPKC412D2201 betrug das mediane PFS 17 Monate und in der Studie CPKC412A2213 38,6 Monate. In der Studie CPKC412D2201 war für Patienten mit einer ASM der Median des PFS zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht. Patienten mit einer SM-AHN zeigten im Median ein PFS von 11 Monaten und Patienten mit der Diagnose einer MCL ein medianes PFS von 11,3 Monaten.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Es bleibt unklar auf Basis welcher Kriterien die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Mediatorbedingte Symptome

Patienten mit einer ASM, SM-AHN oder MCL weisen aufgrund der durch die neoplastischen Mastzellen ausgeschütteten Mediatoren eine Vielzahl von Symptomen auf.

Die Erfassung der mediatorbedingten Symptome erfolgte ausschließlich in der Studie CPKC412D2201 und wurde erst mit Amendment 2 des Studienprotokolls eingeführt. Entsprechend liegen nicht für alle Patienten Daten zur Baseline vor und die Auswertung

erfolgte ausschließlich für die PEP-Population. Es wurden insgesamt 15 Symptome in Anlehnung an die Kriterien von Valent et al. (2007) berücksichtigt. Im Rahmen der Analyse wurden keine Imputationsmethoden für fehlende Werte herangezogen, sodass Patienten, welche eine Visite versäumt oder die Therapie abgebrochen haben, unberücksichtigt bleiben. Daher kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Am häufigsten traten zur Baseline mit $\geq 30\%$ die Symptome Aszites, Diarrhö, Bauchschmerzen bzw. -krämpfe, Urtikaria pigmentosa und Übelkeit auf. Nach 12 Zyklen verringerte sich die Häufigkeit von Aszites, Urtikaria pigmentosa, Diarrhö, Bauchkrämpfen, Hitzewallungen, neurologischen Symptomen und schweren Osteopenien/Osteoporosen um mehr als 5%. Im Vergleich zur Häufigkeit nach 12 Zyklen zeigten diese Symptome mit Ausnahme der Aszites und der Hitzewallungen allerdings einen erneuten Anstieg der Inzidenz um mehr als 5% bei der Auswertung von Baseline bis Zyklus 24. Die klinische Relevanz der Symptomreduktion bei der Auswertung von Baseline bis Zyklus 12 bleibt daher unklar.

Dagegen konnte für die Symptome Übelkeit und Pruritus sowohl nach 12 als auch nach 24 Zyklen ein Anstieg um mehr als 5% festgestellt werden.

Da für die mediatorbedingten Symptome nur für einen geringen Teil der Patienten Daten über einen Zeitraum von 12 bzw. 24 Zyklen vorliegen und aufgrund der potentiellen Verzerrung der Daten können keine validen Aussagen zum Verlauf getroffen werden.

Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)

Der Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS) ist ein Fragebogen, welcher 32 physische und psychische Symptome und die dadurch bedingte Belastung für den Patienten in der vergangenen Woche erfasst. Er besteht aus den Subskalen MSAS-PSYCH (psychische Symptome), MSAS-PHYS (physische Symptome) und MSAS-Global Distress Index (GDI, Gesamtbelastung durch die Symptome). Der Gesamt-MSAS-Score ist der Durchschnitt der Symptom-Scores aller 32 Symptome, wobei ein höherer Wert eine höhere Symptombelastung anzeigt.

Der MSAS wurde nur in der Studie CPKC412D2201 erhoben. Die Auswertung wurde sowohl für die FAS- als auch die PEP-Population deskriptiv anhand der Veränderung im Vergleich zur Baseline durchgeführt. Im Rahmen der Analyse wurden keine Imputationsmethoden für fehlende Werte herangezogen, sodass Patienten, welche den Fragebogen nicht ausgefüllt oder die Therapie abgebrochen haben, unberücksichtigt bleiben. Daher kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

In der FAS-Population und in der PEP-Population ist eine geringfügige Veränderung gegenüber Baseline sowohl nach 6 als auch nach 12 Zyklen im Mittel um -0,4 Punkte (Standardabweichung 0,6) vorhanden. Auch in den Subskalen des MSAS-Fragebogens zeigte sich in beiden ausgewerteten Populationen eine mittlere Veränderung um -0,4 bzw. -0,5 Punkte im Vergleich zur Baseline.

Aufgrund der fehlenden klinischen Relevanzschwellen für die einzelnen Skalen und aufgrund der potentiellen Verzerrung der Daten sind anhand der Ergebnisse des MSAS keine validen Aussagen möglich.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde nur in der Studie CPKC412D2201 dokumentiert. Die Erfassung erfolgte mit dem SF-12-Fragebogen deskriptiv anhand der Veränderung gegenüber Baseline. Der SF-12 Fragebogen besteht aus einer physischen Domäne (PCS) und einer psychischen Domäne (MCS), wobei höhere Summenwerte einen besseren Gesundheitszustand kennzeichnen. Es wurde sowohl die FAS- als auch die PEP-Population für die Auswertung herangezogen. Allerdings lagen die Rücklaufquoten für alle Messzeitpunkte außer zur Baseline bei unter 70 %. Zudem wurden im Rahmen der Analyse keine Imputationsmethoden für fehlende Werte herangezogen, sodass Patienten, welche den Fragebogen nicht ausgefüllt oder die Therapie abgebrochen haben, unberücksichtigt bleiben. Daher kann eine hohe Verzerrung der Ergebnisse angenommen werden.

Die Patienten in der Studie hatten eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität zur Baseline mit einem mittleren Wert von unter 50. Die mittlere Veränderung von Baseline zu Zyklus 6 bei der Auswertung der FAS-Population lag für den PCS bei 6,6 Punkten und für den MCS bei 4,9 Punkten. Bei der Auswertung der PEP-Population betrug die Veränderung von Baseline zu Zyklus 6 für den PCS 6,4 Punkte und den MCS 4,7 Punkte.

Im Vergleich zu der Auswertung nach 6 Zyklen zeigt sich für die FAS-Population sowohl für den PCS als auch den MCS eine Verschlechterung der mittleren Veränderung bei der Auswertung von Baseline bis Zyklus 12 (PCS = 5,7 Punkte; MCS = 4,5 Punkte). Dieser Effekt ist auch für die MCS der PEP-Population ersichtlich (3,6 Punkte).

Da für den PCS als auch den MCS keine klinische Relevanzschwelle bekannt ist und aufgrund der potentiellen Verzerrung der Daten, können basierend auf den Ergebnissen zum SF-12 keine validen Aussagen getroffen werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) waren bei nahezu allen Studienteilnehmern unter der Behandlung mit Midostaurin mindestens einmal vorhanden.

UE mit CTCAE-Grad 3 – 4 traten bei 88,8 % (CPKC412D2201) bzw. 61,5 % (CPKC412A2213) der Patienten auf. Schwerwiegende UE waren bei 73,3 % (CPKC412D2201) bzw. 46,2 % (CPKC412A2213) der Patienten vorhanden. In der Studie CPKC412D2201 mussten 25,9 % der Patienten die Studie aufgrund von UE abbrechen im Gegensatz zu 15,4 % in der CPKC412A2213-Studie.

In der Studie CPKC412D2201 gehörten die häufigsten UE mit einer Häufigkeit von über 30 % zu den Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und zu den allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. In der Studie CPKC412A2213 waren zudem Erkrankungen des Nervensystems mit einer Inzidenz von über 30 % vorhanden. In den meisten Fällen handelte es sich nicht um schwere UE.

Schwere UE mit CTCAE-Grad 3 – 4 und einer Inzidenz von größer 10 % waren in der Studie CPKC412D2201 Blutbildveränderungen (Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie). In der Studie CPKC412A2213 wurde bei den Patienten statt einer Neutropenie eine Hyperglykämie mit einer Inzidenz > 10 % und CTCAE-Grad 3 – 4 festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Midostaurin für die Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) liegen aus der pivotalen Zulassungsstudie CPKC412D2201 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Zudem sind aus der supportiven Zulassungsstudie CPKC412A2213 Daten zur Mortalität und zu Nebenwirkungen vorhanden.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sind keine vergleichenden Aussagen zu den Therapieeffekten von Midostaurin möglich. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zu den mediatorbedingten Symptomen von Baseline zu Zyklus 12 bleibt unter Berücksichtigung der potentiellen Verzerrung der Ergebnisse, der fehlenden Daten für einen großen Teil der Patienten und des Anstiegs der Häufigkeit für zahlreiche Symptome zu Zyklus 24 unklar. Darüber hinaus können auch für die Auswertung der Fragebögen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Baseline aufgrund der nur geringen Veränderungen, der potentiellen Verzerrung der Daten und fehlender klinischer Relevanzschwellen keine validen Aussagen getroffen werden.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

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 die Anteilswerte der Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologische Neoplasie (SM-AHN) und Mastzelleukämie auf einer Grundgesamtheit beruhen, die neben Patienten mit systemischer Mastozytose auch Patienten mit der kutanen Form der Urtikaria pigmentosa umfasst.

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und Mastzelleukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Midostaurin	Kontinuierlich 2 x täglich	Kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Midostaurin	100 mg	200 mg	8 x 25 mg	365	2.920 WKA
WKA: Weichkapseln					

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.

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 € ² ; 1.228,59 € ³]
WKA: Weichkapseln		

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.

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

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) 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