

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 – Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)

Vom 22. März 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) (Vyxeos®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.2	Kurzfassung der Bewertung	8
2.3	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.4	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.5	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekosten.....	12
4.	Verfahrensablauf	12

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 Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) ist der 1. Oktober 2018. 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 5. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) zur Behandlung der 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 2. Januar 2019 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 und dem Addendum zur Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) 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 Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) 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 Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) (Vyxeos®) gemäß Fachinformation

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

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) wie folgt bewertet:

Für Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie CLTR0310-301. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign (1:1) mit zwei Behandlungsarmen, in der Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) mit Cytarabin und Daunorubicin (7+3 Schema) verglichen wurde.

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 309 Patienten im Alter von 60 bis 75 Jahren mit einer therapiebedingten AML (t-AML), einer AML mit myelodysplastischem Syndrom in der Vorgeschichte (AML-MDS), einer AML mit CMMoL in der Vorgeschichte sowie einer de novo AML mit MDS-typischen Veränderungen. Die Patienten wurde bei Studieneinschluss stratifiziert nach Alter und Typ der AML in die beiden Behandlungsarme randomisiert: 153 Patienten in den Interventionsarm mit Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung), 156 Patienten in den Kontrollarm mit Cytarabin und Daunorubicin.

Die Patienten konnten in Abhängigkeit vom Ansprechen sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bis zu 2 Induktionstherapien und bis zu 2 Konsolidierungstherapien mit der Studienmedikation erhalten.

Die derzeit hinsichtlich der Nachbeobachtung noch laufende Studie hat im Dezember 2012 begonnen und wird an 39 Zentren in 2 Ländern durchgeführt: USA (35 Zentren), Kanada (4 Zentren).

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem Datenschnitt vom 31. Dezember 2015 (primäre Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben nach 236 Todesfällen).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben gegenüber der Behandlung mit Cytarabin und Daunorubicin (7+3 Schema) (Hazard Ratio: 0,69 [0,52; 0,90], p-Wert = 0,005).

Die mediane Überlebenszeit in der Behandlungsgruppe mit Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) betrug 9,56 Monate gegenüber 5,95 Monaten in der Behandlungsgruppe mit Cytarabin und Daunorubicin (7+3 Schema), womit unter Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,6 Monaten im Median erzielt worden ist.

Mit diesem Ergebnis wird eine Verlängerung im Gesamtüberleben erreicht, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Vom G-BA wird die Auffassung in den entsprechenden Stellungnahmen medizinischer Experten geteilt, dass für die vorliegende Bewertung, neben dem Ergebnis zu dem Endpunkt Gesamtüberleben, auch die Überlebensraten grundsätzlich relevant sind, um Therapieeffekte hinsichtlich des Anteils langzeitüberlebender Patienten weitergehend beurteilen zu können. Allerdings stehen entsprechende Daten weder aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers noch aus dem Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde EMA zur Verfügung. Entsprechende Endpunkte zu Überlebensraten waren in der Studie auch nicht vorgesehen bzw. prädefiniert.

Morbidität

Ereignisfreie Überleben

Das Ereignisfreie Überleben (EFS) wurde in der Studie definiert als Zeit zwischen Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

- Versagen der Induktionstherapie (persistierende Erkrankung),
- Rezidiv nach bestätigtem CR oder CRi,
- Tod aus jedwedem Grund.

Das Ereignis „Versagen der Induktionstherapie“ wurde als solches gewertet, wenn nach bis zu zwei Induktionstherapien keine CR oder CRi erreicht werden konnte.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: intensive zytotoxische Chemotherapie als Induktionstherapie mit dem Ziel der kompletten Remission, gefolgt von konsolidierender zytotoxischer Chemotherapie oder allogener Stammzelltransplantation zum Erhalt der kompletten Remission.

Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Aus den vorliegenden Ergebnissen zum Endpunkt EFS können jedoch aus den folgenden Gründen keine hinreichend belastbaren Schlussfolgerungen zu Therapieeffekten hinsichtlich eines Versagens des kurativen Therapieansatzes und damit des Heilungsversuchs gezogen werden:

Versagen der Induktionstherapie

Von den Patienten, die keine CR oder CRi erreichten und somit als Induktionsversager in die Analyse eingegangen sind, erhielt ein relevanter Anteil nach dem Ereignis „Versagen der Induktionstherapie“ eine Stammzelltransplantation (Interventionsarm: n=12 (15,0 %); Kontrollarm: n=14 (14,1 %)). Wenngleich es sich hierbei eine Therapiesituation handelt, die im Vergleich zur Situation nach erreichtem CR oder CRi als prognostisch ungünstig gilt, birgt die anschließend durchgeführte Stammzelltransplantation grundsätzlich ein kuratives Therapiepotential.

Des Weiteren haben nicht alle Patienten, die eine CR oder CRi erreicht haben, anschließend eine konsolidierende Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation erhalten. Die anschließende Konsolidierungstherapie ist jedoch eine Voraussetzung um von einem insgesamt kurativen Therapieansatz ausgehen zu können. Der Anteil von Patienten mit CR oder CRi ohne eine anschließende konsolidierende Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation betrug: Interventionsarm: n=9 [12,3 %]; Kontrollarm: n=8 [15,4 %]. Dies ging jedoch nicht als ein Ereignis in den Endpunkt EFS ein.

Das Ereignis „Versagen der Induktionstherapie“ trat bei 67 Patienten (43,8 %) im Interventionsarm und bei 89 Patienten (57,1 %) im Kontrollarm auf, womit durch dieses Ereignis, gegenüber den Ereignissen Rezidiv und Tod, maßgeblich das Ergebnis zum Endpunkt EFS geprägt wird.

Folgetherapien

Der überwiegende Anteil der Patienten erhielt antileukämische Therapien, darunter auch Stammzelltransplantationen mit prinzipiell kurativem Potential, in der Nachbeobachtungsphase in der Studie: 116 Patienten im Interventionsarm (75,8 %) und 107 Patienten im Kontrollarm (68,6 %). Die Nachbeobachtungsphase lag zum vorliegenden Datenschnitt bei ca. 21 Monaten im Median.

Verzerrungspotential durch informative Zensurierung

Auf Basis der vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass Patienten zum Zeitpunkt einer Salvage-Therapie oder einer nicht protokollkonformen antileukämischen Behandlung für den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ zensiert wurden. Die Zensurierung erfolgt somit nicht unabhängig vom betrachteten Endpunkt, da nicht auszuschließen ist, dass Patienten mit einer schlechteren Prognose und einem höheren Risiko ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, Salvage-Therapien erhalten. Dieses Vorgehen stellt eine informative Zensurierung dar und birgt das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse.

Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse zum Endpunkt EFS in der vorliegenden Bewertung nur ergänzend dargestellt. Es kann keine ausreichend sichere Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Remissionsdauer

Für den Endpunkt „Remissionsdauer“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Endpunkt wurde in der Studie definiert als Zeit vom Erreichen einer Remission (CR oder CRi) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod aus jedwedem Grund.

Ein Rezidiv lag vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- Blastenanteil im Knochenmark $\geq 5\%$
- Wiedererscheinen von Blasten im Blut nach Erreichen eines CR oder CRi
- Entwicklung einer extramedullären Erkrankung

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: intensive zytotoxische Chemotherapie als Induktionstherapie mit dem Ziel der kompletten Remission, gefolgt von konsolidierender zytotoxischer Chemotherapie oder allogener Stammzelltransplantation zum Erhalt der kompletten Remission.

Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Rezidive sind patientenrelevant.

In die vorliegende Auswertung zum Endpunkt „Remissionsdauer“ gehen definitionsgemäß nur Patienten ein, die ein CR oder CRi erreicht haben. Somit liegt ein Bruch der initialen Randomisierung vor, weshalb die Ergebnisse per se potenziell hochverzerrt sind. Dabei wird es kritisch bewertet, dass die Bestimmung der CR nicht ausschließlich nach Abschluss des potentiell kurativen Therapieansatzes (nach Konsolidierung), sondern auch bereits nach Induktion erfolgen konnte. Zudem bestehen Unsicherheiten, inwieweit dem Erreichen einer CRi eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt wie dem Erreichen einer CR.

Weitere Unsicherheiten in der Interpretation des Endpunktes resultieren aus dem bereits oben beschriebenen Umstand, dass der überwiegende Anteil der Patienten in der Nachbeobachtungsphase der Studie antileukämische Therapien erhielt, darunter auch Stammzelltransplantationen mit prinzipiell kurativem Potential.

Daher wird das Ergebnis zum Endpunkt „Remissionsdauer“ für die Gesamtbewertung lediglich ergänzend herangezogen.

Komplettes Ansprechen (CR/CRi)

Das Ansprechen wurde in der Studie anhand der Endpunkte „Komplettes Ansprechen (CR)“ und „Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi)“ auf der Grundlage von Untersuchungen des Knochenmarks und das peripheren Blutes erhoben.

Dabei bestehen Unsicherheiten zur der Frage, inwieweit dem Erreichen einer CRi eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt wie dem Erreichen eines CR.

Die CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Das Erreichen einer CR allein ist jedoch nicht direkt gleichzusetzen mit dem Beginn oder dem Behandlungserfolg einer Konsolidierungstherapie. Patientenrelevante Effekte sind anhand des Erreichens einer CR nicht direkt ableitbar. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde in der Studie nicht erhoben.

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 abgeleitet werden.

Rate der Stammzelltransplantationen

Im Interventionsarm wurde bei mehr Patienten eine Stammzelltransplantation durchgeführt als im Kontrollarm der Studie: 34 % vs. 25 %.

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet kommen sowohl die konsolidierende Chemotherapie als auch eine allogene Stammzelltransplantation als potentiell kurative Therapieoption in Betracht. Aussagen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten lassen sich daher allein aus der Rate der Stammzelltransplantationen nicht unmittelbar ableiten.

Da es sich um einen relevanten klinischen Parameter handelt, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet.

Lebensqualität

In der Studie wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

In der Studie unterscheiden sich die Beobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (UE) deutlich zwischen Interventions- und Kontrollarm. Deshalb werden die vom pharmazeutischen Unternehmer mit seiner Stellungnahme vorgelegten Ereigniszeitanalysen zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie zu den UE von besonderem Interesse für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Hinsichtlich der SUE zeigt sich eine statistisch signifikante Zunahme bei der Behandlung mit Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) gegenüber Cytarabin und Daunorubicin (7+3 Schema). Der pharmazeutische Unternehmer weist in seiner Stellungnahme darauf hin, dass die höhere Rate an SUE und die kürzere Zeit bis zum Auftreten eines SUE darauf zurückzuführen seien, dass Patienten des Interventionsarms während der Konsolidierung häufig ambulant behandelt wurden, wohingegen im Kontrollarm nahezu ausschließlich stationär behandelt wurde.

Der G-BA kommt zu der Einschätzung, dass zum einen das unterschiedliche Behandlungssetting zwischen Interventions- und Kontrollarm (ambulant vs. stationär) anhand der Angaben im Studienbericht sowie zusätzlichen Angaben in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nachvollziehbar ist. Zum anderen wird eine erforderliche Hospitalisierung des Patienten als ein SUE dokumentiert wird, weshalb unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkrankungs- und Behandlungssituation angenommen werden kann, dass Unterschiede in den Daten zu den SUE durch das unterschiedliche Behandlungssetting (ambulant vs. stationär) hervorgerufen worden sein können und somit eine relevante Verzerrung der Daten zu den SUE vorliegt.

Wenn auch keine Auswertungen dazu vorgelegt wurden in welchem Ausmaß Hospitalisierungen wegen UE zu den SUE beigetragen haben, wird tendenziell von einer Verzerrung zuungunsten des Interventionsarmes ausgegangen. Da keine Ereigniszeitanalysen auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) vorgelegt wurden, ist eine dementsprechend weitergehende Bewertung nicht möglich.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen stellt sich ein Anhaltspunkt für einen Nachteil aufgrund der Daten zu den SUE dar, bei denen allerdings von einer relevanten Verzerrung tendenziell zuungunsten des Interventionsarmes ausgegangen wird. Unter Berücksichtigung der entsprechenden Stellungnahmen medizinischer Experten zur klinischen Bedeutung der unter Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) auftretenden Nebenwirkungen, sowie vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches, wird in der vorliegenden Bewertung nicht von einem derart bedeutsamen Nachteil bei den Nebenwirkungen ausgegangen, der gegenüber den Ergebnissen zu anderen patientenrelevanten Endpunkten abzuwägen wäre.

Gesamtwertung

Für die Nutzenbewertung von Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu Nebenwirkungen aus der pivotalen Zulassungsstudie CLTR0310-301 vor. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie mit insgesamt 309 Patienten, in der Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) mit Cytarabin und Daunorubicin (7+3 Schema) verglichen wurde.

Für das Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse der Studie, dass durch die Behandlung mit Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) eine statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens erzielt wird, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung im bewertet wird.

Aus den vorliegenden Ergebnissen zu dem Morbiditätsendpunkt „Ereignisfreies Überleben“ lässt sich keine ausreichend sichere Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Für den Morbiditätsendpunkt „Remissionsdauer“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie keine Daten erhoben.

Bei den Ergebnissen zu Nebenwirkungen stellt sich ein Anhaltspunkt für einen Nachteil aufgrund der Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) dar, bei denen allerdings von einer relevanten Verzerrung tendenziell zuungunsten des Interventionsarmes der Studie ausgegangen wird. Insgesamt wird nicht von einem derart bedeutsamen Nachteil bei den Nebenwirkungen ausgegangen, der gegenüber den Ergebnissen zu anderen patientenrelevanten Endpunkten abzuwägen wäre.

In der Gesamtbewertung wird ein im Ausmaß beträchtlicher Zusatznutzen für Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) im Vergleich zu Cytarabin und Daunorubicin (7+3 Schema) Docetaxel in der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) festgestellt.

2.2 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Vyxeos“ mit dem Wirkstoff „Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)“ in dem Anwendungsgebiet „Zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC).“

Das Arzneimittel hat eine Zulassung als Orphan Drug.

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der pivotalen Zulassungsstudie CLTR0310-301 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie mit insgesamt 309 Patienten, in der Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) mit Cytarabin und Daunorubicin (7+3 Schema) verglichen wurde.

In der Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben der Patienten, die in der vorliegenden Bewertung im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung im bewertet wird.

Aus den vorliegenden Ergebnissen zu dem Morbiditätsendpunkt „Ereignisfreies Überleben“ lässt sich keine ausreichend sichere Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Für den Morbiditätsendpunkt „Remissionsdauer“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie keine Daten erhoben.

Bei den Ergebnissen zu Nebenwirkungen stellt sich ein Anhaltspunkt für einen Nachteil aufgrund der Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) dar, bei denen allerdings von einer relevanten Verzerrung tendenziell zuungunsten des Interventionsarmes der Studie ausgegangen wird. Insgesamt wird in der vorliegenden Bewertung nicht von einem derart bedeutsamen Nachteil bei den Nebenwirkungen ausgegangen, der gegenüber den Ergebnissen zu anderen patientenrelevanten Endpunkten abzuwägen wäre.

In der Gesamtschau wird vom G-BA ein im Ausmaß beträchtlicher Zusatznutzen für Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) im Vergleich zu Cytarabin und Daunorubicin (7+3 Schema) festgestellt.

2.3 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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

In der Dossierbewertung des IQWiG vom 20.12.2018 zur Anzahl der Patienten wurde der Kritikpunkt angeführt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt sei, da diese in ihrer Herleitung auf Patienten mit Eignung für eine intensive Chemotherapie eingeschränkt wurden. Diese Einschränkung der Zielpopulation sei aus der Fachinformation jedoch nicht ableitbar.

Dem entgegen der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme, dass die Patienten laut Zielpopulation für eine intensive Chemotherapie geeignet sein müssen, da es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel um eine intensive Chemotherapie handelt. Dieses Argument wird vom G-BA geteilt, weshalb bezüglich des betreffenden Kritikpunktes nicht von einer Unterschätzung ausgegangen wird. Der vom pharmazeutischen Unternehmer angenommene Anteil der Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind (71 %), liegt höher im Vergleich zu den Beschlüssen zu Midostaurin² und Gemtuzumab Ozogamicin³ (58 % bzw. 39 - 59 %).

2.4 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.

2.5 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

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

² Beschluss des G-BA vom 5. April 2018 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Midostaurin (akute myeloische Leukämie).

³ Beschluss des G-BA vom 21. Februar 2019 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Gemtuzumab Ozogamicin.

dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)				
Erste Induktion	an Tag 1, 3 und 5 des Zyklus	1	3	3
Ggf. zweite Induktion	an Tag 1 und 3 des Zyklus	1	2	2
Erste / ggf. zweite Konsolidierung	an Tag 1 und 3 des Zyklus	2	2	2

Verbrauch:

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.⁴

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)					
Erste Induktion	44 mg/m ² / 100 mg/m ²	83,6 mg / 190 mg	2 x 44 mg/100 mg	3	6 x 44 mg/100 mg
Ggf. zweite Induktion	44 mg/m ² / 100 mg/	83,6 mg / 190 mg	2 x 44 mg/100 mg	2	4 x 44 mg/100 mg
Erste / ggf. zweite Konsolidierung	29 mg/m ² / 65 mg/m ²	55,1 mg / 123,5 mg	2 x 44 mg/100 mg	2	4 x 44 mg/100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)	1PIK	7.779,23 €	1,77 €	441,00 €	7.336,46 €
Abkürzungen: PIK = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Tab: 1. März 2019

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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelmäßig Unterschiede 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.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile (letzter Abruf: 16.01.2019)

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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. 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, 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 5. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2019 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 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 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 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	23. Januar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Februar 2019 5. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, das Addendum zu Dossierbewertung, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken