



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation)

Vom 14. Mai 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Gilteritinib (XOSPATA) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekosten	11
4.	Verfahrensablauf	11

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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 Gilteritinib ist der 1. Dezember 2019. 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 27. November 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Gilteritinib zur Behandlung von akuter myeloischer 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 und die Aussagekraft der Nachweise werden 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. März 2020 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 G19-20) 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 Gilteritinib 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 Gilteritinib (XOSPATA) gemäß Fachinformation

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

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Gilteritinib wie folgt bewertet:

Für Gilteritinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen multizentrischen, offenen, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie ADMIRAL (2215-CL-0301) vor. In die Studie wurden Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation eingeschlossen, welche nach einer Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär waren. Die Patienten waren zwischen 18 und 85 Jahre alt.

Der Einschluss der insgesamt 371 Patienten in die Studie ADMIRAL erfolgte im Parallelgruppendesign (2:1) wobei 247 Patienten in den Gilteritinib-Arm und 124 Patienten in den Salvage-Chemotherapie-Arm randomisiert wurden. Im Interventions-Arm erhielten 246 Patienten Gilteritinib (120 mg) während 109 Patienten im Kontrollarm eine Salvage-Chemotherapie erhielten. Somit erhielten 12 % der in die Kontrollgruppe randomisierten Patienten (n = 15) keine Studienmedikation, während im Gilteritinib-Arm eine Person nicht mit der zugewiesenen Therapie behandelt wurde. Als Salvage-Chemotherapie standen a) Chemotherapie mit geringer Intensität (Niedrig dosiertes Cytarabin (LoDAC) oder Azacitidin) sowie b) Chemotherapie mit hoher Intensität (MEC-Induktionstherapie (Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin) oder FLAG-IDA-Induktionstherapie (Fludarabin, Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit Idarubicin)) zur Auswahl. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der vorausgewählten Salvage-Chemotherapie und dem Ansprechen der Erstlinientherapie. Die in der Studie ADMIRAL eingesetzten Salvage-Chemotherapie-Regime entsprechen laut Stellungnahmen von medizinischen Experten dem deutschen Versorgungskontext und werden nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse überwiegend mit einer palliativen Therapieintention durchgeführt. Die Behandlung erfolgte für den Gilteritinib-Arm sowie für die niedrig-dosierte Salvage-Chemotherapie in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen, bis ein vorher festgelegtes Abbruchkriterium für die Behandlung erreicht wurde. Für die hochdosierte Salvage-Chemotherapie wurde ein 28-Tage-Zyklus durchgeführt. An oder nach Tag 15 wurde das Ansprechen auf diese Therapie anhand institutioneller Richtlinien bewertet. In Abhängigkeit des Ansprechens erfolgte die Weiterbehandlung mit einem zweiten Zyklus.

Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der vorgesehenen Therapie waren Krankheitsprogression, gefolgt von fehlender Wirksamkeit und Tod. Nach dem Ende der Studienbehandlung erfolgte eine Langzeitnachbeobachtung alle 3 Monate für bis zu 3 Jahre nach Behandlungsende.

Patienten im Gilteritinib-Arm konnten während der Studienperiode eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, wobei die Gilteritinib-Behandlung unterbrochen wurde. Im Anschluss konnten die Patienten weiter mit Gilteritinib behandelt werden. Bei Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie erhalten haben, wurde eine HSZT erst nach Abbruch der Chemotherapie-Behandlung durchgeführt und somit ausschließlich als Folgetherapie erfasst. Aus diesen Behandlungsschemata ergibt sich eine unterschiedliche Behandlungsdauer mit der Studienmedikation zwischen den Behandlungsarmen.

Die Patienten in der Studie ADMIRAL waren im Median 61,5 (Gilteritinib) bzw. 62 Jahre (Salvage-Chemotherapie) alt. Die Mehrheit der Patienten wies einen ECOG Performance Status von 0 bis 1 auf (83,4 % bzw. 84,7 %) und hatte eine interne Tandemduplikation [FLT3-ITD] (87,0 % bzw. 91,1 %). Eine FLT3-Mutation in der Tyrosinkinase-Domäne (FLT3-

TKD) wiesen dagegen 8,5 % bzw. 8,1 % der Patienten auf und 2,5 % bzw. 0 % der Patienten wiesen beide Mutationstypen auf. Bei 1,6 % bzw. 0,8 % der Patienten konnte kein Mutationsstatus basierend auf einer zentralen Bewertung festgestellt werden.

Mit Midostaurin steht bereits ein Tyrosinkinase-Inhibitor für Patienten mit einer FLT3-Mutation zur Verfügung, der in der Nutzenbewertung des G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Erstlinienbehandlung der AML bekommen hat und in der Versorgung eingesetzt werden kann. In der Studie ADMIRAL wurden 13 (5,3 %) der Patienten im Interventionsarm bzw. 8 (6,5 %) der Patienten im Kontrollarm mit Midostaurin vorbehandelt.

Die derzeit noch laufende Studie ADMIRAL wird in 107 Studienzentren in 14 Ländern in Europa, Nord-Amerika, Asien und dem Rest der Welt durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen Oktober 2015 und Februar 2018. Die finale konfirmatorische Analyse war bei Eintreten von 258 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse dieser finalen Analyse vom 17. September 2019 herangezogen.

Die Studie ADMIRAL deckt das Anwendungsgebiet von Gilteritinib nur teilweise ab, da Patienten mit mehr als 1 Vortherapie nicht in der Studie eingeschlossen wurden. Für die Zulassung von Gilteritinib in der vorliegenden Indikation war deshalb neben der Studie ADMIRAL auch die einarmige, multizentrische Phase-I/II-Studie CHRYSALIS (2215_CL-0101) maßgeblich, bei der Patienten mit bis zu 3 vorangegangenen AML-Therapien eingeschlossen wurden.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ADMIRAL definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. Der Überlebensstatus wurde in der Nachbeobachtungsperiode zunächst 30 Tage nach der End-of-Treatment-Visite sowie nachfolgend alle 3 Monate für bis zu 3 Jahre nach Behandlungsende telefonisch erhoben. Die Behandlung mit Gilteritinib führte im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR) = 0,64; 95 %-KI [0,49; 0,83], p-Wert = 0,0007). Die mediane Überlebenszeit liegt für Gilteritinib bei 9,3 [7,7; 10,7] Monaten im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie mit 5,6 [4,7; 7,3] Monaten, womit sich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 3,7 Monate ergibt.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis. Insbesondere für die stratifizierte Analyse mit Zensierung bei HSZT sowie die unstratifizierte Analyse mit Zensierung bei Folgetherapie zeigte sich ein statistisch relevanter Vorteil von Gilteritinib im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie.

Durch eine Behandlung mit Gilteritinib wird gegenüber den bisher eingesetzten Therapieregimen eine moderate Verbesserung im Gesamtüberleben erzielt. Vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patienten im Anwendungsgebiet, die sich auch in der vorliegenden Studie ADMIRAL durch kurze Überlebenszeiten zeigt, wird das Ausmaß des Effektes von Gilteritinib auf die Überlebenszeit als eine beträchtliche Verbesserung gewertet.

Morbidität

Remission

Der Endpunkt vollständige Remission (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 Studie ADMIRAL wurde der Endpunkt CR anhand der Cheson-Kriterien durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten werden zudem als nicht valide eingestuft, da von einer deutlichen Verzerrung aufgrund fehlender Werte, insbesondere im

Kontrollarm, ausgegangen werden muss. Die Ergebnisse zum Endpunkt Remission werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt.

Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen

Bezüglich der Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Gilteritinib vor. Eine HSZT erhielten 25,5 % der Patienten im Gilteritinib-Arm und 15,3 % der Patienten im Salvage-Chemotherapie-Arm. Hierbei wurden sowohl HSZT während der Studienperiode (im Gilteritinib-Arm), als auch HSZT als Folgetherapien (hauptsächlich nach Salvage-Chemotherapie) berücksichtigt.

Aussagen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten von Gilteritinib lassen sich anhand dieses Endpunktes, aufgrund fehlender Informationen zu den Bedingungen bzw. Gründen für oder gegen die Durchführung einer HSZT sowie aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung in den Behandlungsarmen 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.

Patientenberichtete Endpunkte

Zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte zur Bewertung der Morbidität wurden in der Studie ADMIRAL die Fragebögen Brief Fatigue Inventory (BFI), Items zu leukämiespezifischen Symptomen, der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short-Form (FACIT-Dys-SF) und die Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS) eingesetzt.

Im Gilteritinib-Arm haben > 70 % der Patienten die Fragebögen (mit Ausnahme des FACIT-Dys-SF) zu Beginn des zweiten und dritten Therapie-Zyklus ausgefüllt. In der Kontrollgruppe betragen die Rücklaufquoten dagegen zu Beginn des zweiten Therapiezyklus nur 10-13 %. Aufgrund des sehr hohen Anteils fehlender Daten und dem großen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse dieser Endpunkte nicht valide und für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Auf dieser Basis kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die patientenberichteten Endpunkte zur Bewertung der Morbidität hergeleitet werden.

Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurden in der Studie ADMIRAL der Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) eingesetzt. Analog zu den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität war die Rücklaufquote für den FACT-Leu in der Kontrollgruppe so gering und der Unterschied in beiden Therapiearmen damit so groß, dass daraus keine validen Ergebnisse abgeleitet werden können. Somit kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Lebensqualität hergeleitet werden.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer in beiden Therapiearmen relevante Abweichungen in der Beobachtungszeit, weshalb die Ergebnisse mit Unsicherheiten verbunden sind. Das Hauptproblem ist die kurze Behandlungszeit im Kontrollarm, die zu zahlreichen frühen Zensierungen im Kontrollarm führt. Aus diesem Grund werden für die Nutzenbewertung ausschließlich die Ereigniszeitanalysen herangezogen, auf deren Basis vergleichende Aussagen ausschließlich für den Zeitraum der ersten 2 Monate der Therapie ableitbar sind.

Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Bei nahezu allen Patienten traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt UE werden daher nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Gilteritinib. Zu beachten ist, dass der Median der Zeit bis zum Ereignis im Kontrollarm insbesondere durch die vielen frühen Zensierungen bedingt ist, weshalb die Daten zu den SUE sehr hohe Unsicherheiten aufweisen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Gilteritinib in den Ereigniszeitanalysen vor. Der Unterschied ist mit einer medianen Dauer bis zum ersten Ereignis von 0,3 Monaten im Gilteritinib-Arm und 0,2 Monaten im Kontrollarm sehr gering und wird im Ausmaß als nicht hinreichend relevant bewertet.

Abbruch wegen UEs

Hinsichtlich des Endpunktes Abbruch wegen UEs zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und vielen frühen Zensierungen ist dieser Vorteil von Gilteritinib mit sehr hohen Unsicherheiten verbunden.

UE von besonderem Interesse

Im Detail liegen für die präspezifizierten UE von besonderem Interesse ausschließlich für „Erhöhung der Keratinphosphokinase“ und „Erhöhung der Lebertransaminase“ statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Gilteritinib vor. Die Ereigniszeitanalysen der UE von besonderem Interesse beziehen sich auf jeglichen Schweregrad, sodass sich eine unklare Relevanz der Ereignisse ergibt.

Zusammenfassend lassen sich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 2 Monate der Therapie ableiten. Des Weiteren erschwert die hohe Anzahl an Zensierungen die Interpretation der Ergebnisse. Vergleichende Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden. Insgesamt können auf Basis der vorliegenden Daten keine validen Aussagen zu den Nebenwirkungen von Gilteritinib im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie getroffen werden.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich somit weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Gilteritinib feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Gilteritinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation liegen aus der Studie ADMIRAL Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Behandlung mit Gilteritinib führte im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben, was als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer gewertet wird. Vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patienten im Anwendungsgebiet, die sich auch in der vorliegenden Studie ADMIRAL durch kurze Überlebenszeiten zeigt, wird das Ausmaß des Effektes von Gilteritinib auf die Überlebenszeit als eine beträchtliche Verbesserung gewertet.

Eine Bewertung des Einflusses von Gilteritinib auf die patientenberichteten Endpunkte der Morbidität kann aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten speziell im Salvage-Chemotherapie-Arm und den damit verbundenen großen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen nicht vorgenommen werden.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen analog zu den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten speziell im Salvage-

Chemotherapie-Arm und den damit verbundenen großen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen keine validen Daten vor.

Für die Nebenwirkungen lassen sich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm nur auf Basis der Ereigniszeitanalysen vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 2 Monate der Therapie ableiten. Zusätzlich erschwert die hohe Anzahl an Zensierungen die Interpretation der Ergebnisse. Vergleichende Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden. In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich somit keine Vor- oder Nachteile für Gilteritinib feststellen.

Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass in der Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation für Gilteritinib ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie vorliegt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Zulassungsstudie ADMIRAL, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Gilteritinib gegenüber einer Salvage-Chemotherapie bei einer seltenen Erkrankung untersucht. Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie ADMIRAL auf Studienebene als hoch eingestuft. Unsicherheiten für alle Endpunkte ausgenommen des Gesamtüberlebens ergeben sich insbesondere aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm, aufgrund derer vergleichende Daten nur für die ersten 2 Monate der Therapie bewertet werden können. Zudem bestehen weitere Unsicherheiten aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten und Zensierungen insbesondere im Kontrollarm. Weiterhin verbleiben Unsicherheiten aufgrund fehlender vergleichender Daten für die Wirksamkeit von Gilteritinib bei Patienten mit > 1 Vortherapie und bei der Weiterführung der Therapie nach einer HSZT.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „XOSPATA“ mit dem Wirkstoff Gilteritinib. XOSPATA wurde als Orphan Drug zugelassen und wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation eingesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die offene, randomisierte, Phase-III-Studie ADMIRAL vor, in der Gilteritinib mit einer Salvage-Chemotherapie verglichen wird. Die Studie ADMIRAL ist für die Nutzenbewertung geeignet. Die Analyse des finalen Datenschnittes der derzeit noch laufenden Studie ermöglicht Aussagen für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben (Mortalität), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter und zugleich moderater Vorteil von Gilteritinib gegenüber einer Salvage-Chemotherapie. Zu patientenberichteten Ergebnissen der Morbidität und der Lebensqualität liegen keine validen Daten vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich in der Gesamtbetrachtung für Gilteritinib keine Aussagen für einen Zusatznutzen oder Schaden ableiten.

Der G-BA stellt aufgrund des relevanten Vorteils in der Kategorie Mortalität einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Unsicherheiten für alle Endpunkte ausgenommen des Gesamtüberlebens ergeben sich insbesondere aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm, aufgrund derer vergleichende Daten nur für die ersten 2 Monate der Therapie

bewertet werden können. Zudem ergeben sich weitere Unsicherheiten aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten und Zensierungen insbesondere im Kontrollarm. Weiterhin verbleiben Unsicherheiten aufgrund fehlender vergleichender Daten für die Wirksamkeit von Gilteritinib bei Patienten mit > 1 Vortherapie und bei der Weiterführung der Therapie nach einer HSZT. Aus diesen Gründen kann in Bezug auf die Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass in der Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation für Gilteritinib ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie vorliegt.

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 Angaben im Dossier sind grundsätzlich nachvollziehbar. Unsicherheiten sind unter anderem aufgrund kritischer Anteilsberechnungen vorhanden. Darüber hinaus würde die Zahl der Patienten höher ausfallen, wenn aktuellere Zahlen zur Inzidenz der AML zugrunde gelegt würden.

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

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_de.pdf

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

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

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte

FLT3-Nachweis

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 120 mg Gilteritinib (drei 40-mg-Tabletten) einmal täglich. Wird nach vierwöchiger Behandlung kein Ansprechen beobachtet (Patient erreichte keine CRc), kann die Dosis auf 200 mg (fünf 40 mg Tabletten) einmal täglich erhöht werden, sofern dies verträglich oder klinisch erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Gilteritinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Gilteritinib	120 mg	120 mg	3 x 40 mg	365	1095 x 40 mg
	200 mg	200 mg	5 x 40 mg	365	1825 x 40 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Gilteritinib	84 FTA	22.732,83 €	1,77 €	1.295,00 €	21.436,06 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020

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 regelhaft 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.

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.

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 27. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Gilteritinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. März 2020 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. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2020 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 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. April 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16.04.2020; 29.04.2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken