

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Quizartinib (Akute Myeloische Leukämie, FLT3-ITD-positiv)

Vom 1. August 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Quizartinib (Vanflyta) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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 für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Quizartinib am 1. Februar 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. Januar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2024 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der

hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Quizartinib 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Quizartinib (Vanflyta) gemäß Fachinformation

VANFLYTA ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.08.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Quizartinib-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen:

- eine Induktionschemotherapie:
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
- Midostaurin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
- Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)

unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Quizartinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Azacitidin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Daunorubicin, Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung), Decitabin, Decitabin-Cedazuridin, Doxorubicin, Etoposid, Gemtuzumab Ozogamicin, Glasdegib, Histamindihydrochlorid, Idarubicin, Ivosidenib, Midostaurin, Mitoxantron, Tioguanin und Venetoclax zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die allogene Stammzelltransplantation in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Midostaurin (Beschluss vom 02.05.2024)
- Ivosidenib (Beschluss vom 18.01.2024)
- Venetoclax (Beschluss vom 02. Dezember 2021)
- Glasdegib (Beschluss vom 18. Februar 2021)
- Daunorubicin / Cytarabin (Beschluss vom 22. März 2019)
- Gemtuzumab Ozogamicin (Beschluss vom 21. Februar 2019)
- Decitabin (Beschluss vom 02. Mai 2013)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 24.06.2023):

Arzneimittel, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:

- XIV. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der

Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen

Da Quizartinib in Verbindung mit einer intensiven Chemotherapie eingesetzt wird, wird für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten grundsätzlich für eine intensive Therapie geeignet sind. Arzneimittel, die ausschließlich für Patientinnen und Patienten zugelassen sind, für welche eine intensive Therapie nicht infrage kommt, werden daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen.

Für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML ist das Behandlungsziel kurativ. Die Therapie besteht aus einer Induktions- gefolgt von einer Konsolidierungs- und Erhaltungsphase.

Induktionstherapie

Konkret für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, die FLT3-ITD-positiv ist, steht der Wirkstoff Midostaurin zur Verfügung. In den vorliegenden Leitlinienempfehlungen der American Society of Hematology (ASH) von 2020 und des Alberta Health Services von 2019 wird für Patientinnen und Patienten mit aktivierenden FLT3-Mutationen der Einsatz von Midostaurin zusätzlich zu einer Standardinduktionstherapie bestehend aus Cytarabin und Daunorubicin entsprechend dem 7 + 3 Schema empfohlen. Midostaurin ist entsprechend in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin für die Induktionstherapie zugelassen.

In einer erneute Nutzenbewertung von Midostaurin aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Midostaurin nicht belegt ist, da für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (Beschluss vom 2. Mai 2024).

Insgesamt geht jedoch aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und den vorliegenden Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden als auch durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren eindeutig hervor, dass die Induktions- und Konsolidierungstherapie mit einer Midostaurin-Kombinationstherapie in der vorliegenden Indikation bei Vorliegen einer FLT3-Mutation den aktuellen Therapiestandard darstellt und Midostaurin in der aktuellen klinischen Versorgungssituation ein entsprechend hoher Stellenwert in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und FLT3-Mutation beigemessen wird.

Daher stellt für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, die FLT3-ITD-positiv ist, die Kombinationstherapie aus Cytarabin, Daunorubicin und Midostaurin die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Konsolidierungstherapie

Für die Konsolidierungstherapie wird in den vorliegenden Leitlinien einhellig entweder eine Chemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Für Patientinnen und Patienten mit aktivierenden FLT3-Mutationen wird in der vorliegenden Evidenz bezüglich der Chemotherapie eine Midostaurin-

Kombinationstherapie empfohlen. Da unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen die Kombinationstherapie aus Midostaurin mit Cytarabin und Daunorubicin als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Induktionstherapie bestimmt wurde, wird bezüglich der Chemotherapie-Komponente der Konsolidierungstherapie alleinig die Kombinationstherapie aus Midostaurin und Cytarabin als zweckmäßig erachtet.

Die Therapieentscheidung für Chemotherapie oder allogene Stammzelltransplantation sollte patientenindividuell insbesondere unter Einbeziehung der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten getroffen werden.

Erhaltungstherapie

Hinsichtlich der Erhaltungstherapie ist laut vorliegender Evidenz zunächst zu unterscheiden, ob Patientinnen und Patienten in der vorangehenden Konsolidierungstherapie eine allogene Stammzelltransplantation oder eine Chemotherapie erhalten haben.

Für die Erhaltungstherapie von Patientinnen und Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, stehen die beiden zugelassenen Behandlungsoptionen Midostaurin und Azacitidin zur Verfügung. Auch liegt von der AkdÄ eine schriftliche Äußerung vor, in der ausgeführt wird, dass als Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, bei denen keine allogene Stammzelltransplantation geplant ist, die Behandlungsoptionen Midostaurin und Azacitidin infrage kommen. Hierbei werden beide Therapieoptionen unabhängig von dem Einsatz von Midostaurin in den vorherigen Behandlungsphasen empfohlen. Hintergrund ist bezüglich Azacitidin eine randomisierte vergleichende Studie in der ein Überlebensvorteil auch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-positiver AML festgestellt werden konnte.

Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Erhaltungstherapie der AML nach einer Stammzelltransplantation nicht zugelassen.

Im Rahmen von zwei Phase III-Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, konnte durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib gegenüber beobachtendem Abwarten das Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden.

Auch aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V kommt Sorafenib unter Verweis auf die benannten Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, infrage.

Bei der abgrenzbaren Gruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation nach allogener Stammzelltransplantation in der Konsolidierung ist der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation zu beauftragen.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

Im Ergebnis bestimmt der G-BA hinsichtlich der Erhaltungstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, wobei Azacitidin, Midostaurin und Sorafenib unter Berücksichtigung der Klammerzusätze als Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Quizartinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD positiv ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie QuANTUM-First vor. In der abgeschlossenen doppelblinden Phase-III-Studie QuANTUM-First wird Quizartinib mit Placebo in den 3 Phasen der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie verglichen. Die Studie wurde zwischen September 2016 und Juni 2023 in 193 Studienzentren in Amerika, Australien, Asien und Europa durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene bis zum Alter von 75 Jahren mit einer nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2008 diagnostizierten AML und einer dokumentierten FLT3-ITD-Mutation eingeschlossen.

Insgesamt wurden 539 Patientinnen und Patienten randomisiert in den Interventionsarm (N = 268) oder in den Vergleichsarm (N = 271) eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Region, dem Alter und der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose.

Die Studienbehandlung erfolgte unterteilt in die Phasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Als Induktionstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten in 1 bis 2 Zyklen eine Behandlung mit Quizartinib bzw. Placebo in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin oder Idarubicin. Patientinnen und Patienten mit einer Komplettremission nach der Induktionsphase konnten in der Konsolidierungsphase Quizartinib bzw. Placebo in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin und/oder eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Die Konsolidierungschemotherapie bestand aus bis zu 4 Zyklen. Patientinnen und Patienten mit einer Komplettremission nach Abschluss der Konsolidierungstherapie erhielten unabhängig von der Art der Konsolidierungstherapie eine Erhaltungstherapie mit Quizartinib bzw. Placebo über bis zu 36 Zyklen von je 28 Tagen.

Die Behandlung mit Quizartinib erfolgte im Interventionsarm gemäß den Vorgaben in der Fachinformation. Die Dosierungsschemata der chemotherapeutischen Komponenten entsprachen den Vorgaben der Fachinformation und der Leitlinien mit geringen Abweichungen ohne Konsequenz für Nutzenbewertung.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Bewertung

In der Studie QuANTUM-First wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in allen 3 Therapiephasen nicht umgesetzt, insbesondere fand kein Vergleich gegenüber dem Therapiestandard Midostaurin statt. Die Studie QuANTUM-First ist daher nicht für die

Bewertung eines Zusatznutzens von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Quizartinib gegenüber Midostaurin vor. Hierfür wurde die Studienpopulation der Studie QuANTUM-First und die Population der nicht vortherapierten AML-Patientinnen und Patienten in einem Alter < 60 Jahre mit einer FLT3-ITD-Mutation aus der Studie RATIFY verglichen. Aufgrund fehlender Daten für eine Bewertung der Ähnlichkeitsannahme, der Informationsbeschaffung, der Ähnlichkeit der Operationalisierung und fehlender Angaben zu Charakteristika der Patientenpopulationen konnten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Es liegen daher keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vanflyta mit dem Wirkstoff Quizartinib.

Der Wirkstoff Quizartinib ist zugelassen in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.

Für die Nutzenbewertung von Quizartinib legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie QuANTUM-First vor.

Die vorgelegten Daten sind für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Ein Zusatznutzen von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist daher nicht belegt.

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

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

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Midostaurin zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 2. Mai 2024).

Zusätzlich erscheint hinsichtlich bestehender Unsicherheiten für die Untergrenze der Zielpopulation als auch für die Spanne zum Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie infrage kommt, die Herleitung der Patientenzahlen im Verfahren zu Midostaurin geeigneter.

Da die Behandlung mit Quizartinib beschränkt ist auf Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation wird eine Eingrenzung der Zielpopulation unter Anwendung der im Dossier zu Quizartinib angegebenen Spanne von 18,9 % bis 23,3 % veranschlagt. Dabei ist zu beachten, dass auch diese Spanne hinsichtlich Ober- und Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet ist.

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 Vanflyta (Wirkstoff: Quizartinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/vanflyta-epar-medicine-overview_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zur Verlängerung des QTc-Intervalls.

FLT3-Nachweis

Vor dem Therapiebeginn mit Quizartinib muss bei den Patienten das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML mithilfe eines für den beabsichtigten Zweck vorgesehenen In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit CE-Kennzeichnung bestätigt werden. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML durch einen alternativen validierten Test bestätigt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2024).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

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.

Für Sorafenib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD Mutation nach Stammzelltransplantation liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung vor. Für die Kostenkalkulation im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Therapie legt der G-BA das Behandlungsschema der NCCN Leitlinie zugrunde.²

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2024 (4 210,59 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (seit dem 28. März 2024: 250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Induktionstherapie				
Quizartinib	<u>Tag 8 - 21:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	14	14 - 28
Cytarabin	<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	7	7 - 14

² National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia. Version 4.2023 [online]. 2023. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daunorubicin	<u>Tag 1 - 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6
Idarubicin	<u>Tag 1 - 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6
Konsolidierungstherapie				
Quizartinib	<u>Tag 6 - 19:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 4	14	14 - 56
Cytarabin	<u>2 x täglich an</u> <u>Tag 1, 3, 5:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 4	3	3 - 12
Erhaltungstherapie				
Quizartinib	<u>Tag 1-28:</u> 28-Tage-Zyklus	7 - 11	28	197 - 309
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Induktionstherapie				
Cytarabin + Daunorubicin + Midostaurin				
Cytarabin	<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	7	7 - 14
Daunorubicin	<u>Tag 1 - 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6
Midostaurin	<u>2x täglich an</u> <u>Tag 8 - 21:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	14	14 - 28
Konsolidierungstherapie				
Cytarabin + Midostaurin				
Midostaurin	<u>Tag 8 - 21:</u> 28-Tage-Zyklus	4	14	56
Cytarabin	<u>2x täglich an</u> <u>Tag 1, 3, 5:</u> 28-Tage-Zyklus	4	3	12
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig	12,4 (mittlere Verweildauer)	12,4	Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
allogene Stammzelltransplantation	einmalig	34,4 - 37,8 (mittlere Verweildauer)	34,4 - 37,8	allogene Stammzelltransplantation
Erhaltungstherapie				
Orales Azacitidin	<u>Tag 1 - 14:</u> 28-Tage-Zyklus	7,2 – 8,0	14	100 - 112
Sorafenib ²	<u>Tag 1 - 28:</u> 28-Tage-Zyklus	5,8 - 9,3	28	158 - 260
Midostaurin	<u>2 x täglich an Tag 1-28:</u> 28-Tage-Zyklus	6,9 – 7,7	28	194 - 218

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Induktionstherapie					
Quizartinib	17,7 mg	35,4 mg	2 x 17,7 mg	14 - 28	28 – 56 x 17,7 mg
Cytarabin	100 – 200 mg/m ² = 191 – 382 mg	191 mg – 382 mg	2 - 4 x 100 mg	7 - 14	14 – 56 x 100 mg

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Daunorubicin	45 mg/m ² = 86 mg	86 mg	5 x 20 mg	3 - 6	15 – 30 x 20 mg
Idarubicin	12 mg/m ² = 22,9 mg	22,9 mg	2 x 10 mg + 1 x 5 mg	3 - 6	6 x 10 mg + 3 x 5 mg – 12 x 10 mg + 6 x 5 mg
Konsolidierungstherapie					
Quizartinib	17,7 mg = 35,4 mg	35,4 mg	2 x 17,7 mg	14 - 56	28 – 112 x 17,4 mg
Cytarabin	3 g/m ² = 5,73 g	2 x 5,73 g	2 x 5000 mg + 1 x 2000 mg	3 - 12	6 x 5000 mg + 3 x 2000 mg – 24 x 5000 mg + 12 x 2000 mg
Erhaltungstherapie					
Quizartinib	<u>Tag 1 – 14 Zyklus</u> <u>1:</u> 26,5 mg <u>ab Tag 15 Zyklus</u> <u>1:</u> 53 mg	26,5 mg - 53 mg	1 - 2 x 26,5 mg	197 - 309	380 - 604 x 26,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Induktionstherapie					
Midostaurin + Cytarabin + Daunorubicin					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	14 - 28	56 - 112 x 25 mg
Cytarabin	200 mg/m ² = 382 mg	382 mg	4 x 100 mg	7 - 14	28 - 56 x 100 mg
Daunorubicin	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	6 x 20 mg	3 - 6	18 - 36 x 20 mg
Konsolidierungstherapie					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	56	224 x 25mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cytarabin	3 g/m ² = 5,73 g	2 x 5,73 g	2 x 5000 mg + 1 x 2000 mg	12	24 x 5000 mg + 12 x 2000 mg
Erhaltungstherapie					
Orales Azacitidin	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	100 - 112	100 - 112 x 300 mg
Sorafenib ²	<u>Zyklus 1 - 3:</u> 200 mg <u>ab Zyklus 4:</u> 400 mg	400 - 800 mg	2 - 4 x 200 mg	158 - 260	464 - 872 x 200 mg
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	194 - 218	776 - 872 x 25 mg

Kosten:

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.

Stationäre Behandlungen:

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundebasisfallwert	Pflegeerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									
2024	R60D	12,4	1,835	4 210,59 €	1,0441	250 €	7 726,43 €	3236,71	10 963,14 €
2024	A04D	37,8	10,265	4 210,59 €	1,7827	250 €	43 221,71 €	16 846,52	60 068,22 €
2024	A04E	34,4	8,985	4 210,59 €	1,9317	250 €	37 832,15 €	16 612,62	54 444,77 €

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					
Induktionstherapie					
Quizartinib 17,7 mg	28 FTA	9 219,76 €	2,00 €	523,25 €	8 694,51 €
Cytarabin 100 mg	10 IIO	48,87 €	2,00 €	1,78 €	45,09 €
Daunorubicin 20 mg	1 PII	48,16 €	2,00 €	9,16 €	37,00 €
Idarubicin 5 mg	1 HKP	94,31 €	2,00 €	11,85 €	80,46 €
Idarubicin 10 mg	1 HKP	171,85 €	2,00 €	24,45 €	145,40 €
Konsolidierungstherapie					
Quizartinib 17,7 mg	28 FTA	9 219,76 €	2,00 €	523,25 €	8 694,51 €
Cytarabin 5000 mg	1 IIL	194,65 €	2,00 €	8,70 €	183,95 €
Cytarabin 2000 mg	1 IIL	77,06 €	2,00 €	3,12 €	71,94 €
Erhaltungstherapie					
Quizartinib 26,5 mg	56 FTA	18 381,87 €	2,00 €	1 046,50 €	17 333,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Induktionstherapie					
Cytarabin + Daunorubicin + Midostaurin					
Cytarabin 100 mg	10 IIO	48,87 €	2,00 €	1,78 €	45,09 €
Daunorubicin 20 mg	1 PII	48,16 €	2,00 €	9,16 €	37,00 €
Midostaurin 25 mg	4 x 28 WKA	15 991,76 €	2,00 €	910,00 €	15 079,76 €
Konsolidierungstherapie					
Hochdosis Cytarabin + Midostaurin					
Cytarabin 5000 mg	1 IIL	194,65 €	2,00 €	8,70 €	183,95 €
Cytarabin 2000 mg	1 IIL	77,06 €	2,00 €	3,12 €	71,94 €
Midostaurin 25 mg	4 x 28 WKA	15 991,76 €	2,00 €	910,00 €	15 079,76 €
Erhaltungstherapie					
Orales Azacitidin 300 mg	14 FTA	18 655,37 €	2,00 €	1 062,12 €	17 591,25 €
Sorafenib 200 mg	112 FTA	371,26 €	2,00 €	17,08 €	352,18 €
Midostaurin 25 mg	4 x 28 WKA	15 991,76 €	2,00 €	910,00 €	15 079,76 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IFL = Infusionsflaschen; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2024

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden 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.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Quizartinib (Vanflyta); Fachinformation für VANFLYTA Filmtabletten;
Stand: November 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Quizartinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Quizartinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. April 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2024 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 23. Juli 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juni 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19.06.2024; 16.07.2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken