

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Midostaurin (Rydapt[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 06.10.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Wichtigste Ergebnisse der RATIFY-Studie	13
Tabelle 1-9: Wichtigste Ergebnisse der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213.....	15
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Schema der intensiven Standardtherapie.	20

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
advSM	Advanced systemic mastocytosis [<i>dt. Fortgeschrittene systemische Mastozytose</i>]
AHN	Assoziierte hämatologische Neoplasie
AML	Akute myeloische Leukämie
ASM	Agressive systemische Mastozytose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CYP	Cytochrom P450
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	European LeukemiaNet [<i>dt. Europäisches Leukämienetz</i>]
FAS	Full analysis set
FLT3	FMS-like tyrosine kinase receptor 3
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard ratio
ILD	Interstitial lung disease [<i>dt. Interstitielle Lungenerkrankung</i>]
ITD	Interne Tandemduplikation
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KIT	Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinase
MCL	Mast cell leukemia [<i>dt. Mastzelleukämie</i>]
MCS	Mental Health Component Summary Score (Bestandteil der Fragebögen SF-12 / SF-36)
MSAS	Memorial Symptom Assessment Scale
n. b.	Nicht bestimmbar
NPM1	Nucleophosmin 1
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide [<i>dt. Organo-Anion-Transporter</i>]
PCS	Physical Component Summary (Bestandteil der Fragebögen SF-12 / SF-36)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PEP	Primary efficacy population [dt. <i>Population zur Auswertung der Wirksamkeit</i>]
PHYS	<i>Name der MSAS-Subskala zu physischen Symptomen</i>
PSYCH	<i>Name der MSAS-Subskala zu psychischen Symptomen</i>
RATIFY	<i>Name der Studie CPKC412A2301: A Phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML)</i>
RR	Risk ratio [dt. <i>Relatives Risiko</i>]
SAL	Studienallianz Leukämie
SF-12 / SF-36	12-Item Short Form Health Survey (Short Form 12) / 36-Item Short Form Health Survey (Short Form 36) [Namen der Fragebögen]
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	Systemische Mastozytose
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SZT	Stammzelltransplantation
TKD	Tyrosinkinasedomäne
WHO	World Health Organization [dt. <i>Weltgesundheitsorganisation</i>]

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Ines Mauser
Position:	Senior Market Access Manager Oncology
Adresse:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland
Telefon:	+49 911 273 13143
Fax:	+49 911 273 17143
E-Mail:	ines.mauser@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Midostaurin
Handelsname:	Rydapt®
ATC-Code:	L01XE39

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Midostaurin hemmt Rezeptor-Tyrosinkinasen wie FLT3 und KIT.

FLT3 ist bei AML-Patienten häufig überexprimiert oder mutiert, weswegen hämatopoetische Stammzellen übermäßig proliferieren. Die entstehenden malignen myeloischen Blasten differenzieren nicht mehr zu funktionalen Blutzellen aus. Eine Einlagerung der Blasten in Organe sowie Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie mit lebensbedrohlichen Infektionen und Blutungen sind die Folge. Midostaurin wirkt der Blastenentstehung entgegen. Die AML-Behandlung besteht aus einer chemotherapeutischen Remissionsinduktion und einer Konsolidierung (chemotherapeutisch oder durch Stammzelltransplantation). Chemotherapeutisch werden die Antimetaboliten Cytarabin und Tioguanin sowie die DNS-Interkalatoren Daunorubicin, Idarubicin und Mitoxantron eingesetzt. Histamindihydrochlorid wird mit Interleukin-2 zur Rezidivprophylaxe verabreicht. Azacitidin, Decitabin, und Etoposid werden zwar bei AML, aber nicht im Anwendungsgebiet von Midostaurin eingesetzt.

Die Mastozytose entsteht durch übermäßige Proliferation und Aktivierung von Mastzellen, was viele Symptome hervorruft und die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt. Meist kann eine KIT-Mutation festgestellt werden. Midostaurin reduziert die Proliferation und Aktivierung der Mastzellen und verbessert damit Symptome und Lebensqualität. Zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose (advanced systemic mastocytosis, advSM) war in Deutschland kein Arzneimittel zugelassen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Midostaurin wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend bei Patienten in kompletter Remission als Rydapt [®] -Monotherapie zur Erhaltungstherapie. ^b	18.09.2017	A
Midostaurin wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL). ^{b,c}	18.09.2017	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Orphan-Status. c: ASM, SM-AHN und MCL werden zusammengefasst als fortgeschrittene systemische Mastozytose bezeichnet (<i>advanced systemic mastocytosis</i> , advSM).		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation	nicht zutreffend
B	advSM	nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Midostaurin im Jahr 2004 (Anwendungsgebiet AML) bzw. 2010 (Anwendungsgebiet advSM) den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (*Orphan Drug*) durch die Europäische Kommission erhalten. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Für Midostaurin ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation

Die Studie **RATIFY** untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion, mit hochdosiertem Cytarabin zur Konsolidierung und als Monotherapie zur Erhaltung. Im Kontrollarm erhielten die Patienten die Standardchemotherapie zzgl. Placebo.

Midostaurin zeigte überlegene Wirksamkeit in verschiedenen Endpunkten.

- *Gesamtmortalität*: Signifikante Risikoreduktion um 23 %.
- *Ereignisfreies Überleben* (Zeit bis zum Ausbleiben eines Therapieansprechens, Auftreten eines Rezidivs oder Tod jedweder Ursache): Signifikante Verlängerung der medianen ereignisfreien Zeit (acht vs. drei Monate) und Risikoreduktion um 22 %.
- *Krankheitsfreies Überleben* (Zeit bis zum Rezidiv oder Tod jedweder Ursache): signifikante Verlängerung der medianen krankheitsfreien Zeit (27 vs. 16 Monate) und Risikoreduktion um 29 %.
- *Remissionsdauer* (Zeit bis zum Rezidiv oder AML-bedingten Tod): signifikante Risikoreduktion um 26 %.

Unerwünschte Ereignisse (100,0 % vs. 100,0 %), *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (46,3 % vs. 51,8 %; p=0,261) und *Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen* (8,3 % vs. 5,3%; p=0,264) waren unter Midostaurin und im Kontrollarm ähnlich häufig. Hauttoxizitäten der Grade 3 und 4, zumeist exfoliative Dermatitis, traten unter Midostaurin nur in der Induktionsphase signifikant häufiger auf (14,8 % vs. 9,1 %). Hilfsmittel-assoziierte Infektionen waren in der Konsolidierungsphase unter Midostaurin signifikant häufiger.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Wichtigste Ergebnisse der RATIFY-Studie

Endpunkte	Midostaurin vs. Kontrolle	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität^b		
• Gesamtüberleben	HR 0,774 [0,629; 0,953]	0,0078 ^a
• Gesamtüberleben nach Beginn der Erhaltungsphase (zensiert nach SZT)	HR 0,47 [0,23; 0,97]	0,0186 ^a
Morbidität^b		
• Ereignisfreies Überleben	HR 0,784 [0,662; 0,930]	0,0024 ^a
• Ereignisfreies Überleben (zensiert nach SZT)	HR 0,813 [0,677; 0,975]	0,0124 ^a
• Krankheitsfreies Überleben	HR 0,709 [0,545; 0,923]	0,0051
• Krankheitsfreies Überleben (zensiert nach SZT)	HR 0,760 [0,552; 1,044]	0,0447
• Krankheitsfreies Überleben nach SZT	HR 0,548 [0,346; 0,867]	0,0045
• Remissionsdauer	HR 0,740 [0,556; 0,985]	0,0190
Unerwünschte Ereignisse		
• Häufige unerwünschte Ereignisse: ^{b,c}		
Exfoliative Dermatitis	RR 1,755 [1,114; 2,766]	0,018
Hilfsmittel-assoziierte Infektion	RR 1,599 [1,073; 2,383]	0,023
• Relevante unerwünschte Ereignisse: ^{b,c}		
Hauttoxizitäten	RR 1,601 [1,095; 2,340]	0,016
a: einseitiger Test; p-Werte <0,025 zeigen Signifikanz. b: nur Endpunkte mit signifikantem Gruppenunterschied. c: über alle Phasen.		

Midostaurin war in den Endpunkten *Gesamtmortalität*, *Ereignisfreies Überleben*, *Krankheitsfreies Überleben* und *Remissionsdauer* signifikant überlegen. Das Sicherheitsprofil war sehr gut und im Vergleichsarm ähnlich. Signifikant häufiger wurden Hautreaktionen und -infektionen beobachtet. Diese traten bei wenigen Patienten in der sequenziellen Anwendung mit Chemotherapie auf, gelten aber als kontrollierbar.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin wurde in zwei einarmigen Studien (**CPKC412D2201** und **CPKC412A2213**) untersucht.

Das mediane *Gesamtüberleben* betrug 26,8 Monate (**CPKC412D2201**) bzw. 40,0 Monate (**CPKC412A2213**). Die gepoolten Studiendaten wurden mit historischen Kontrollen aus einem deutschen Patientenregister verglichen: Midostaurin reduzierte das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu den Kontrollen um 38 % (HR=0,62; 95%-KI [0,39; 0,98]; p=0,024) und verlängerte das mediane *Gesamtüberleben* (42,6 Monate vs. 24,0 Monate).

Die *Gesamtansprechrare* (modifizierte Valent-Kriterien) lag bei 60 % (**CPKC412D2201**) bzw. 73 % (**CPKC412A2213**). Das mediane *Progressionsfreie Überleben* betrug 17,0 bzw. 38,6 Monate.

In der Studie **CPKC412D2201** wurden patientenrelevante *Mediator-bedingte Symptome* aus ärztlicher Sicht bewertet. Die Häufigkeit war nach dem zwölften Behandlungszyklus tendenziell niedriger als zu Studienbeginn. Um mehr als 5 % verringerte sich jeweils die Häufigkeit von Aszites, Urtikaria pigmentosa, Diarrhö, Bauchkrämpfen, Hitzewallungen, neurologischen Symptomen und schwerer Osteopenie/Osteoporose. Ein Anstieg in der Häufigkeit um über 5 % hingegen wurde für das Symptom Übelkeit beobachtet, eine bekannte Nebenwirkung von Midostaurin. Außerdem stieg die jeweilige Häufigkeit von Pruritus bzw. Quaddelbildung um über 5 %.

Rund die Hälfte der Patienten zeigte laut Studie **CPKC412D2201** unter Midostaurin eine mindestens 50-prozentige Verringerung der Belastung durch krankheitsbedingte Symptome (38,5 % der Patienten im MSAS-Gesamtwert; 51,0 % im Global Distress Index; 37,3 % im PHYS und 44,7 % im PSYCH). 18,9 % der Patienten zeigten außerdem eine mindestens 50-prozentige Verbesserung im SF-12 PCS und 5,7 % zeigten eine mindestens 50-prozentige Verbesserung im SF-12 MCS.

Die häufigsten *Unerwünschten Ereignisse*, die in beiden Studien auftraten, waren Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, periphere Ödeme und Anämie (**CPKC412D2201** und **CPKC412A2213**). Midostaurin-bedingt traten häufig Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Diese Ereignisse fielen aber nur selten schwer aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Wichtigste Ergebnisse der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213

	CPKC412D2201				CPKC412A2213
	PEP	ASM	SM-AHN	MCL	FAS
	N=89	N=16	N=57	N=16	N=26
Mortalität					
Gesamtüberleben, Median in Monaten [95 %-KI]	26,8 [17,6; 34,7]	51,1 [28,7; n. b.]	20,7 [16,3; 33,9]	9,4 [7,5; n. b.]	40,0 [19,2; n. b.]
Anteil Patienten ohne Ereignis nach 5 Jahren in % [95 %-KI]	26,1 [14,6; 39,2]	34,8 [1,7; 76,2]	19,9 [8,6; 34,5]	33,7 [12,3; 56,8]	k. A.
Morbidität					
Gesamtansprechrates ^a , n (%)	53 (59,6)	12 (75,0)	33 (57,9)	8 (50,0)	19 (73,1)
Ansprechdauer ^a , Median in Monaten [95 %-KI]	31,4 [10,8; n. b.]	n. b. [24,1; n. b.]	12,7 [7,4; 31,4]	n. b. [3,6; n. b.]	n. b. [10,3; n. b.]
Progressionsfreies Überleben ^a , Median in Monaten [95 %-KI]	17,0 [10,2; 24,8]	86,5 [55,8; 96,5]	24,9 [12,5; 39,4]	36,3 [11,7; 61,9]	38,6 [11,3; n. b.]
k. A.: keine Angabe; n. b.: nicht bestimmbar. a: Modifizierte Valent-Kriterien.					

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation	ja
B	advSM	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das

Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation

Midostaurin ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt.

Die Aussagekraft der der Bewertung zugrundeliegenden **RATIFY**-Studie ist grundsätzlich hoch, da es sich um eine Studie mit hoher Evidenzstufe (Ib) handelt, die Studienqualität hoch ist und die herangezogenen Endpunkte valide sind. Die Studie ist damit für eine Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Da etwa 40 % der Studienpopulation in Deutschland rekrutiert wurde, lassen sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Aus den Ergebnissen der **RATIFY**-Studie ergibt sich ein erheblicher patientenrelevanter Zusatznutzen von Midostaurin im zugelassenen Anwendungsgebiet. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV vor, wenn „eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer“ erreicht wird. Midostaurin senkt das Mortalitätsrisiko signifikant um 23 %. Rund 1,2-mal so viele Patienten der Midostaurin-Gruppe waren nach fünf Jahren noch am Leben, verglichen mit der Kontrollgruppe. Signifikante Gruppenunterschiede zugunsten von Midostaurin in den Morbiditäts-Endpunkten *Ereignisfreies Überleben*, *Krankheitsfreies Überleben* und *Remissionsdauer* stützen die Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens. *Unerwünschte Ereignisse* waren unter Midostaurin insgesamt nicht häufiger als in der Kontrollgruppe. Das Sicherheitsprofil ist insgesamt sehr gut und ähnlich dem Profil des Vergleichsarms. Signifikant häufiger waren Hauttoxizitäten wie exfoliative Dermatitis während der Induktionsphase sowie Hilfsmittel-assoziierte Infektionen während der Konsolidierungsphase. Hautreaktionen und Hautinfektionen als Nebenwirkungen von Midostaurin traten somit vor allem in sequenzieller Anwendung mit Chemotherapie auf, sind aber kontrollierbar. Insgesamt ist damit aus der **RATIFY**-Studie ein erheblicher Zusatznutzen von Midostaurin bei der zulassungskonformen Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation festzustellen.

Die **RATIFY**-Studie umfasste nur Patienten unter 60 Jahren. Es wird aber davon ausgegangen, dass der in der **RATIFY**-Studie ermittelte Zusatznutzen auch für ältere Patienten gilt.

Die in der **RATIFY**-Studie angewendete Altersbeschränkung beruhte auf den zur Planung und Rekrutierung üblichen Therapieentscheidungen. Eine Standardchemotherapie für ältere Patienten war zu jener Zeit nicht etabliert, was sich auch in den noch bis vor kurzem gültigen ELN-Empfehlungen von 2010 spiegelt. In diesen Empfehlungen waren Patienten unter 60

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jahren uneingeschränkt für eine Standardchemotherapie geeignet. Die im Jahr 2017 aktualisierten Empfehlungen sehen keine strikte Altersvorgabe mehr vor. Vielmehr entscheidet der allgemeine Gesundheitszustand, also das biologische Alter, über die Eignung zur Standardchemotherapie. Dies führt dazu, dass auch deutlich ältere Patienten mit einer Standardchemotherapie behandelt und transplantiert werden.

Zwar zeigt sich, dass ältere Patienten häufiger ein ungünstiges zytogenetisches Risikoprofil oder einen komplexen Karyotyp aufweisen als jüngere Patienten. Diese Unterschiede sind aber vor allem bei Patienten zu beobachten, die nicht für eine Standardchemotherapie in Frage kommen. Bei Standardchemotherapie-geeigneten Patienten kann unabhängig vom Alter von einer ähnlichen biologischen bzw. genetischen Konstitution ausgegangen werden.

Hinzu kommt, dass für Midostaurin geeignete Patienten durch das zwingende Vorhandensein einer FLT3-Mutation altersunabhängig biologisch ähnlich definiert sind. Nach neuesten Erkenntnissen schließen sich das Vorhandensein einer FLT3-Mutation und komplexe zytogenetische Muster mit einer schlechten Prognose gegenseitig aus. Die Prognose wird also auch bei älteren Patienten allein durch das Vorhandensein der FLT3-Mutation bestimmt. Das Alter an sich spielt für die Therapieplanung keine entscheidende Rolle.

Die Daten der **RATIFY**-Studie sind demnach auch auf ältere FLT3-positive AML-Patienten übertragbar, die laut behandelndem Arzt für eine Standardchemotherapie in Frage kommen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird daher altersunabhängig als erheblich eingestuft.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM)

Midostaurin ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt.

In einem Vergleich mit historischen Kontrollen wurden die gepoolten Daten der beiden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin mit Daten von Patienten verglichen, die nicht mit Midostaurin behandelt wurden. Das Ergebnis dieses Vergleichs zeigt eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 38 % durch Midostaurin und deutet damit auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hin. Direkte Vergleichsdaten aus klinischen Studien fehlen aber. In der Gesamtschau ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation

Die AML ist durch die übermäßige Bildung undifferenzierter myeloider Vorläuferzellen, den Myeloblasten, gekennzeichnet. Ursächlich sind häufig chromosomale oder genetische Veränderungen wie FLT3-Mutationen. Die Symptome der AML, wie Schwäche, Infektanfälligkeit oder Blutungen, sind oft unspezifisch.

Bei Diagnose können Patienten bereits schwer erkrankt sein, in anderen Fällen wird die AML nur zufällig entdeckt. Unbehandelt führt sie im Median innerhalb von fünf Monaten zum Tod. Die Prognose ist abhängig von patientenindividuellen Faktoren wie Komorbiditäten und Mutationsstatus; sie verschlechtert sich z. B. durch eine FLT3-ITD-Mutation.

Das Therapieziel ist die Remissionsinduktion. Die früheren ELN-Empfehlungen machten die Eignung für eine intensive Chemotherapie zur Remissionsinduktion primär anhand des Alters fest. Mittlerweile rät die ELN von einer strikten altersbedingten Therapieentscheidung ab. Wichtiger hierfür sind der Performance-Status, Komorbiditäten und die Molekulargenetik. Midostaurin ist zugelassen zur Anwendung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend bei Patienten in kompletter Remission als Monotherapie zur Erhaltung. Midostaurin können somit nur Patienten erhalten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM)

Die Mastozytose ist durch unkontrollierte Proliferation und Aktivierung von u. a. abnormen Mastzellen charakterisiert. Zumeist liegt eine Mutation im *KIT*-Gen (meist *KIT D816V*) zugrunde.

Bei der systemischen Mastozytose (SM) wird zwischen indolenter bzw. schwelender SM und den aggressiveren Formen, bezeichnet als fortgeschrittene SM (advSM), unterschieden. Hierzu zählen:

- ASM
- SM-AHN
- MCL

Hauptkriterium für die Diagnose der SM sind Mastzellinfiltrate im Knochenmark oder in anderen extrakutanen Organen. Sind die WHO-Kriterien für eine hämatologische Neoplasie erfüllt, liegt eine SM-AHN vor. Eine ASM liegt vor, wenn C-Findings auftreten, z. B. Zytopenie, Spleno- bzw. Hepatomegalie, Aszites, Hypoalbuminämie oder Gewichtsverlust. Die MCL wird über eine Mastzelllast von mindestens 20 % im Knochenmark bzw. 10 % im peripheren Blut diagnostiziert.

Die advSM verursacht viele Symptome, die die Lebensqualität mitunter stark beeinträchtigen. Die Symptomatik ist abhängig vom Ausmaß der Mastzellinfiltration und der mastzellbedingten Mediatorfreisetzung (z. B. Histamin und Zytokine) und umfasst Hauterscheinungen wie Juckreiz bzw. Rötungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Anaphylaxie und Osteopenie bzw. Osteoporose. Die mediane Überlebenszeit beträgt für ASM-Patienten 3,5 Jahre und für MCL nur zwei Monate. Die Überlebenszeit für SM-AHN-Patienten ist von der hämatologischen Komponente abhängig und liegt im Median bei zwei Jahren.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation

Zumeist wird eine Behandlung in klinischen Studien oder in Anlehnung an ein Studienprotokoll empfohlen. Allgemein besteht die Behandlung aus einer Chemotherapie zur Induktion und Konsolidierung. Diese ist in den letzten Jahrzehnten weitestgehend unverändert geblieben. Die Induktion mit dem Ziel der Komplettremission erfolgt im „3+7-Schema“ mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anthrazyklinen, wie Daunorubicin und Cytarabin, für drei bzw. sieben Tage. Die Konsolidierung mit hochdosiertem Cytarabin dient der Absicherung der Komplettremission. Eine alternative Konsolidierungstherapie stellt die allogene Stammzelltransplantation (SZT) dar (Abbildung 1-1).

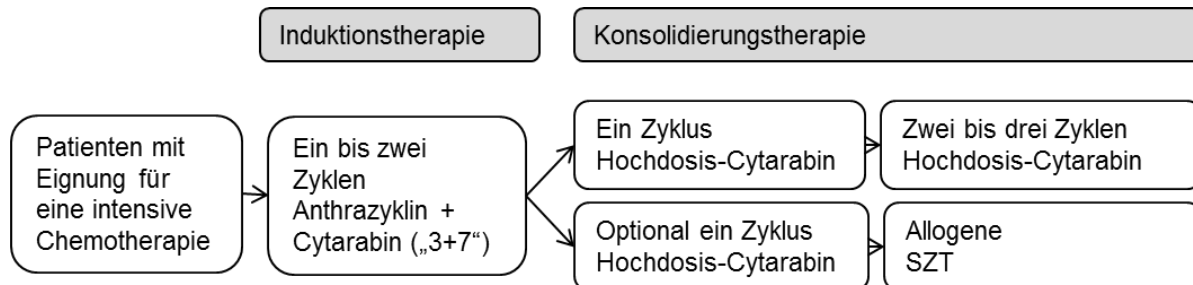


Abbildung 1-1: Schema der intensiven Standardtherapie.

Mit dem „3+7-Ansatz“ können in Abhängigkeit der allgemeinen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zwischen 40 % und 80 % der Patienten zunächst eine Komplettremission erreichen. Mit hohem allelischem Verhältnis von FLT3-ITD besteht aber auch nach SZT ein signifikant höheres Rezidivrisiko als ohne FLT3-ITD-Mutation.

Midostaurin hemmt die Aktivität der FLT3-Tyrosinkinase. Dadurch induziert es Zellzyklusarrest und Apoptose von Leukämiezellen und adressiert neben FLT3-TKD-Mutationen die prognostisch ungünstige FLT3-ITD-positive AML. Es wird angewendet in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion bzw. Hochdosis-Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend zur Erhaltung. Somit eignen sich nur Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhalten.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM)

Aktuell gibt es weder einen gültigen Therapiestandard, noch gab es bis dato zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der advSM. Es besteht damit ein grundsätzlicher Bedarf für effiziente Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit advSM.

Bei Midostaurin handelt es sich um ein orales bioverfügbares Staurosporin-Analogon, das aktiv eine Reihe von Tyrosinkinasen hemmt, insbesondere die normale und die mutierte Form von KIT. Midostaurin ist daher eine zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit advSM.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation	448 [Min 384; Max 506]
B	advSM	113 [Min 22; Max 203]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine intensive Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.	erheblich	448 [Min 384; Max 506]
B	advSM	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL	nicht quantifizierbar	113 [Min 22; Max 203]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation	Erstes Behandlungsjahr:^b	
		Arzneimittelkosten: 20.339,48 – 203.394,85	Arzneimittelkosten: 9.112.089,10 – 91.120.891,01
		Zusatzkosten: ^c 10,08 – 2.592,80	Zusatzkosten: ^c 4.515,84 – 1.161.574,40
		Summe: 20.349,56 – 205.987,65	Summe: 9.116.604,94 – 92.282.465,41
A	Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation	Zweites Behandlungsjahr:^b	
		Arzneimittelkosten: 0 – 122.036,91	Arzneimittelkosten: 0 – 54.672.534,60
		Zusatzkosten: ^c 0 – 1.555,68	Zusatzkosten: ^c 0 – 696.944,64
		Summe: 0 – 123.592,59	Summe: 0 – 55.369.479,24
A	Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation	Gesamte Behandlungsdauer:^b	
		Arzneimittelkosten: 20.339,48 – 244.073,82	Arzneimittelkosten: 9.112.089,10 – 109.345.069,21
		Zusatzkosten: ^c 10,08 – 3.111,36	Zusatzkosten: ^c 4.515,84 – 1.393.889,28
		Summe: 20.349,56 – 247.185,18	Summe: 9.116.604,94 – 110.738.958,49
B	advSM	Jahrestherapiekosten	
		Arzneimittelkosten: 530.279,42	Arzneimittelkosten: 59.921.574,45
		Zusatzkosten: ^d 133,13 – 3.379,20	Zusatzkosten: ^d 15.043,69 – 381.849,22
		Summe: 530.412,55 – 533.658,62	Summe: 59.936.618,14 – 60.303.423,68

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es werden nur die Kosten dargestellt, die im ambulanten Bereich (Erhaltungstherapie) und damit zu Lasten der GKV anfallen. Die Behandlungsdauer ist begrenzt, überschreitet aber ggf. ein Jahr. Die Kosten werden daher separat für das erste und zweite Behandlungsjahr sowie kumuliert über die gesamte Behandlungsdauer dargestellt.

c: Als Zusatzleistung wird die Gabe von Antiemetika berücksichtigt.

d: Als Zusatzleistungen werden die Gabe von Antiemetika sowie die Bestimmung der Leukozytenzahl

berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation (Gesamte Behandlungsdauer): 9.116.604,94 – 110.738.958,49
advSM (Jahrestherapiekosten): 59.936.618,14 – 60.303.423,68
Da die Therapiekosten im Fall der neu diagnostizierten AML mit FLT3-Mutation sinnvollerweise über die gesamte Behandlungsdauer von über einem Jahr angegeben werden, die Therapiekosten im Fall der advSM jedoch als Jahrestherapiekosten, ist ein Aufsummieren nicht möglich.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine intensive Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.	Erstes Behandlungsjahr:^b	
			Arzneimittelkosten: 20.339,48 – 203.394,85	Arzneimittelkosten: 9.112.089,10 – 91.120.891,01
			Zusatzkosten: ^c 10,08 – 2.592,80	Zusatzkosten: ^c 4.515,84 – 1.161.574,40
			Summe: 20.349,56 – 205.987,65	Summe: 9.116.604,94 – 92.282.465,41
A	Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine intensive Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.	Zweites Behandlungsjahr:^b	
			Arzneimittelkosten: 0 – 122.036,91	Arzneimittelkosten: 0 – 54.672.534,60
			Zusatzkosten: ^c 0 – 1.555,68	Zusatzkosten: ^c 0 – 696.944,64
			Summe: 0 – 123.592,59	Summe: 0 – 55.369.479,24
A	Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine intensive Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.	Gesamte Behandlungsdauer:^b	
			Arzneimittelkosten: 20.339,48 – 244.073,82	Arzneimittelkosten: 9.112.089,10 – 109.345.069,21
			Zusatzkosten: ^c 10,08 – 3.111,36	Zusatzkosten: ^c 4.515,84 – 1.393.889,28
			Summe: 20.349,56 – 247.185,18	Summe: 9.116.604,94 – 110.738.958,49
B	advSM	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL	Jahrestherapiekosten	
			Arzneimittelkosten: 530.279,42	Arzneimittelkosten: 59.921.574,45
			Zusatzkosten: ^d 133,13 – 3.379,20	Zusatzkosten: ^d 15.043,69 – 381.849,22
			Summe: 530.412,55 – 533.658,62	Summe: 59.936.618,14 – 60.303.423,68
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

b: Es werden nur die Kosten dargestellt, die im ambulanten Bereich (Erhaltungstherapie) und damit zu Lasten der GKV anfallen. Die Behandlungsdauer ist begrenzt, überschreitet aber ggf. ein Jahr. Die Kosten werden daher separat für das erste und zweite Behandlungsjahr sowie kumuliert über die gesamte Behandlungsdauer dargestellt.

c: Als Zusatzleistung wird die Gabe von Antiemetika berücksichtigt.

d: Als Zusatzleistungen werden die Gabe von Antiemetika sowie die Bestimmung der Leukozytenzahl berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation (Gesamte Behandlungsdauer): 9.116.604,94 – 110.738.958,49
advSM (Jahrestherapiekosten): 59.936.618,14 – 60.303.423,68
Da die Therapiekosten im Fall der neu diagnostizierten AML mit FLT3-Mutation sinnvollerweise über die gesamte Behandlungsdauer von über einem Jahr angegeben werden, die Therapiekosten im Fall der advSM jedoch als Jahrestherapiekosten, ist ein Aufsummieren nicht möglich.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation	nicht zutreffend.	-	-	-
B	advSM	nicht zutreffend.	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (ITD oder TKD) mit einem validierten Test bestätigt werden. Die empfohlene Dosis von Midostaurin für Patienten mit AML beträgt 50 mg oral zweimal täglich. Midostaurin wird an den Tagen 8 bis 21 der Induktions- und Konsolidierungszyklen und anschließend bei Patienten in kompletter Remission jeden Tag als Monotherapie zur Erhaltung in bis zu zwölf Zyklen von jeweils 28 Tagen oder bis zum Rezidiv gegeben.

Die empfohlene Anfangsdosis von Midostaurin für Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL beträgt 100 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Weitere Anforderungen (unabhängig vom Anwendungsgebiet)

Die Behandlung mit Midostaurin sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Midostaurin sollte zusammen mit Nahrung eingenommen werden. Prophylaktische Antiemetika sollten nach medizinischer Praxis gegeben werden.

Im Falle schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen kann eine vorübergehende oder dauerhafte Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung nötig sein (Empfehlungen finden sich in der Fachinformation).

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren sollte Midostaurin nur eingesetzt werden, wenn diese für eine intensive Chemotherapie geeignet sind und keine signifikanten Komorbiditäten aufweisen.

Bei leichter oder mäßiger Nieren- bzw. Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist angebracht bei schwerer Nieren- bzw. Leberfunktionsstörung oder bei Nierenerkrankung im Endstadium.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jede aktive schwere Infektion sollte vor Beginn der Midostaurin-Monotherapie unter Kontrolle sein. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion und auf pulmonale Symptome überwacht werden, die auf ILD oder Pneumonitis hindeuten.

Bei kardialen Risikopatienten sollte Midostaurin mit Vorsicht angewendet werden und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Midostaurin mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Enzalutamid, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) ist kontraindiziert. Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Blutkonzentration von Midostaurin erhöhen.

Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite, die Substrate von CYP1A2 (z. B. Tizanidin), CYP2D6 (z. B. Codein), CYP2C8 (z. B. Paclitaxel), CYP2C9 (z. B. Warfarin), CYP2C19 (z. B. Omeprazol), CYP2E1 (z. B. Chlorzoxazon), CYP3A4/5 (z. B. Tacrolimus), CYP2B6 (z. B. Efavirenz), P-Glykoprotein (z. B. Paclitaxel), BCRP (z. B. Atorvastatin) oder OATP1B1 (z. B. Digoxin) sind, sollten bei gleichzeitiger Gabe mit Midostaurin mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Midostaurin-Weichkapseln enthalten Macrogolglycerolhydroxystearat und circa 14 Vol.-% Ethanol.

Die Anwendung von Midostaurin während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Es darf während der Dauer der Behandlung mit Midostaurin und noch mindestens vier Monate lang nach dem Behandlungsende nicht gestillt werden.