

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Midostaurin (Rydapt[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 06.10.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Im Anwendungsgebiet von Midostaurin zugelassene Wirkstoffe und Therapieoptionen (ohne APL).....	9
Tabelle 2-4: Im Anwendungsgebiet advSM zur Zytoreduktion eingesetzte Wirkstoffe (28, 29).....	13
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
advSM	Advanced systemic mastocytosis [<i>dt. Fortgeschrittene systemische Mastozytose</i>]
AHN	Assoziierte hämatologische Neoplasie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANLL	Akute nichtlymphatische Leukämie
APL	Akute Promyelozytenleukämie
Ara-CTP	Arabinosylcytosintriphosphat
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATRA	All-trans-retinoic Acid [<i>dt.: All-trans-Retinsäure</i>]
CEBPA	CCAT Enhancer Binding Protein alpha
dCTP	Desoxycytosintriphosphat
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECNM	European Competence Network on Mastocytosis [<i>dt. Europäisches Mastozytose-Kompetenznetzwerk</i>]
ELN	European LeukaemiaNet
ESMO	European Society of Medical Oncology
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FLT3	Fms-like tyrosine kinase receptor 3
IFN	Interferon
IL-2	Interleukin-2
ITD	Interne Tandemduplikation
KIT	Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinase
MCL	Mast cell leukemia [<i>dt. Mastzellleukämie</i>]
NADPH	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NPM1	Nucleophosmin 1

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PTD	Phosphotransferase-Domäne
PZN	Pharmazentralnummer
RNS	Ribonukleinsäure
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SZT	Stammzelltransplantation
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12673158	EU/1/17/1218/001	25 mg	112 (4 x 28) Kapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Midostaurin hemmt verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen, darunter FLT3, KIT, FGFR oder VEGFR2 sowie Vertreter der Proteinkinase-C-Serin-Threonin-Kinasen. Dabei wirkt Midostaurin sowohl auf die Wildtyp- als auch die mutierten Varianten von FLT3 sowie auf die Wildtyp- und die D816V-mutierte Form von KIT (1). Midostaurin bindet an die katalytische Domäne dieser Kinasen und hemmt die mitogenen Signale der entsprechenden Wachstumsfaktoren (2). Zellzyklusarrest und Apoptose werden induziert.

Die Bedeutung von FLT3 liegt unter anderem in der Proliferation und Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen begründet. FLT3 ist bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) häufig überexprimiert und bei rund 30 % lässt sich eine Mutation im *FLT3*-Gen feststellen (3). Weitere häufige Mutationen betreffen unter anderem NPM1 und CEBPA (4). Zumeist handelt es sich bei den FLT3-Mutationen um interne Tandemduplikationen (FLT3-ITD), bei denen eine Basensequenz von zehn bis mehreren hundert Basen in einer Membran-Domäne wiederholt wird. Daneben treten auch Punktmutationen im Aktivierungsloop der Tyrosinkinase-Domäne (FLT3-TKD) auf (5). Die FLT3-Mutationen führen zu einer Liganden-unabhängigen, dauerhaften Aktivierung des FLT3-Rezeptors und damit der nachgeschalteten proliferativen und anti-apoptotischen Signalwege. Außerdem werden Mediatoren der Differenzierung herunterreguliert (4, 5). Die FLT3-Überexpression sowie eine Überaktivierung durch Mutation führen damit zu übermäßiger Zellproliferation bei gleichzeitig verringerter Apoptose-Rate. 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.

Die Midostaurin-induzierte Hemmung von Rezeptor-Tyrosinkinasen, insbesondere FLT3, wirkt einer Überaktivierung proliferativer und anti-apoptotischer Signalwege und damit der Entstehung der Blasten entgegen. Das Profil der Kinasen, die durch Midostaurin gehemmt werden, ist breit gefächert. Daher kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden, ob möglicherweise auch die Inhibition weiterer Tyrosinkinasen neben FLT3 eine Rolle am antiproliferativen Effekt bei AML spielt (1).

Die Mastozytose ist eine neoplastische Erkrankung, die durch übermäßige Proliferation und Aktivierung von Mastzellen charakterisiert wird (6). Es handelt sich um eine sehr heterogene

Erkrankung. Die Verlaufsformen reichen von asymptomatischen bis hoch aggressiven Ausprägungen (siehe Modul 3B). Gegenstand des vorliegenden Dossiers sind die aggressiveren Formen der systemischen Mastozytose, bezeichnet als „fortgeschrittene systemische Mastozytose“ (*advanced systemic mastocytosis*, advSM). Dazu zählen:

- die aggressive systemische Mastozytose (ASM)
- die systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)
- die Mastzelleukämie (MCL).

Die Proliferation von Mastzellen wird über den KIT-Signalweg reguliert (7). In ungefähr 80 % der Mastozytose-Fälle kann eine Mutation im KIT-Gen festgestellt werden. Am häufigsten ist eine Punktmutation in der Phosphotransferase-Domäne (PTD) an Position 816 des kodierenden Gens (*KIT D816V*), die zu einer Autoaktivierung der Rezeptor-Tyrosinkinase führt. In einigen Fällen liegt KIT aber auch in der Wildtyp-Form vor (8).

Die Hemmung des KIT-Signalwegs, wodurch die Mastzell-Proliferation und die damit verbundene Histamin-Freisetzung verringert werden, spielt somit eine bedeutende Rolle für den Wirkmechanismus von Midostaurin bei advSM. Es hemmt dabei sowohl die Wildtyp-Variante von KIT als auch jene mit D816V-Mutation (2).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Neu diagnostizierte AML mit FLT3-Mutation

Die AML ist eine seltene Erkrankung, deren Standardtherapie in den letzten Jahrzehnten weitestgehend unverändert geblieben ist. Eine Reihe von Leitlinien geben Empfehlungen zur Behandlung. Zu nennen sind vor allem die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und des Europäischen Leukämie-Netzwerks (European LeukaemiaNet, ELN) (9, 10).

Weitere gültige Leitlinien sind die des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society of Medical Oncology, ESMO) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) (11-13).

Zumeist wird empfohlen, die Patienten in klinischen Studien zu behandeln. Hämatologisch-onkologischen Zentren, die keiner AML-Studiengruppe angeschlossen sind, wird eine Anlehnung an ein geltendes Studienprotokoll empfohlen. Allgemein setzt sich eine AML-Behandlung zunächst aus einer Standardchemotherapie, bestehend aus Induktion und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Konsolidierung, zusammen. Midostaurin ist zugelassen zur Anwendung in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und einer Hochdosischemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung. Anschließend wird es als Monotherapie zur Erhaltung gegeben. Für eine Behandlung mit Midostaurin kommen somit nur Patienten in Frage, die auch für eine solche Chemotherapie geeignet sind (2). Die Induktionstherapie („3+7-Schema“) hat eine Komplettremission zum Ziel. Eine anschließende Konsolidierungsphase dient der Absicherung der Komplettremission, da ansonsten ein frühes Rezidiv zu erwarten ist. Anstelle der chemotherapeutischen Konsolidierung kann für geeignete Patienten, insbesondere solche mit ungünstiger Prognose, auch eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) in Erwägung gezogen werden (10, 14).

Eine Erhaltungstherapie im Anschluss an die Konsolidierungsphase wurde bisher nicht empfohlen, da keine Therapie dafür etabliert war. Eine Ausnahme bildet die Erhaltungstherapie bei akuter Promyelozytenleukämie (APL). Die Behandlung der APL stellt einen Sonderfall innerhalb der AML dar. Zur Therapie werden initial All-trans-Retinsäure (ATRA), Anthrazykline, Cytarabin oder Arsentrioxid eingesetzt. In der Erhaltungsphase werden außerdem Methotrexat und Purinethol angewendet (15). Da für die APL etablierte Therapiekonzepte existieren, wird Midostaurin für dieses Segment keine Rolle spielen. APL-Patienten waren entsprechend auch von der Teilnahme an der Zulassungsstudie ausgeschlossen. Die APL-spezifischen Therapien werden im Folgenden daher nicht weiter dargestellt.

Die innerhalb des Anwendungsgebiets von Midostaurin zugelassenen Arzneimittel sind in Tabelle 2-3 unter Nennung des jeweiligen Wortlauts der Fachinformation aufgelistet. Die in den Leitlinien empfohlenen Therapieschemata und Wirkstoffkombinationen werden in Modul 3A weiter ausgeführt.

Tabelle 2-3: Im Anwendungsgebiet von Midostaurin zugelassene Wirkstoffe und Therapieoptionen (ohne APL)

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
Cytarabin (ARA-cell [®]) (16)	Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie akuter nichtlymphatischer Leukämien.	Antimetabolit
Daunorubicin (Daunoblastin [®]) (17)	Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und bei akuten myeloischen Leukämien (AML). Die Anwendung erfolgt in Kombination mit anderen Zytostatika.	DNS-Interkalator

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Histamin Dihydrochlorid (Ceplene®) (18)	Die Ceplene-Erhaltungstherapie ist indiziert für erwachsene Patienten mit AML in erster Remission, die gleichzeitig mit Interleukin-2 (IL-2) behandelt werden. Die Wirksamkeit von Ceplene® wurde bei Patienten über 60 Jahren nicht völlig nachgewiesen.	Immunstimulanz (mit IL-2)
Idarubicin (Zavedos®) (19)	In Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei unvorbehandelten Patienten mit AML oder akuter nichtlymphatischer Leukämie (ANLL) im Erwachsenenalter.	DNS-Interkalator
Mitoxantron (Onkotrone®) (20)	AML des Erwachsenen in der Kombinationstherapie.	DNS-Interkalator
Tioguanin (Thioguanin-Aspen®) (21)	Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der AML.	Antimetabolit
Hämatopoetische Stammzelltransplantation	Nach Remissionsinduktion anstelle einer chemotherapeutischen Konsolidierung (ggf. auch nach Rezidiv (9)).	Austausch des erkrankten blutbildenden Systems

Midostaurin wird sequenziell nach Induktions- und Konsolidierungsmedikation bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie („3+7-Schema“) geeignet sind, angewendet und nachfolgend als Erhaltungstherapie bis zu zwölf Zyklen zu je 28 Tagen fortgeführt (2). Cytarabin und die Anthrazykline Daunorubicin, Idarubicin und Mitoxantron sind Teil der empfohlenen intensiven Standardchemotherapie. Tioguanin kann laut Fachinformation in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin eingesetzt werden. Histaminhydrochlorid war bisher als einziges Arzneimittel zur Erhaltungstherapie zugelassen. Es spielt im Behandlungsalltag jedoch keine große Rolle (18).

Eine Zulassung zur Anwendung bei AML besitzen außerdem die Wirkstoffe Azacitidin, Decitabin, und Etoposid (22-24). Diese werden jedoch nach initialem Therapieversagen bzw. bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind, eingesetzt. Für die relevante Zielpopulation spielen diese Wirkstoffe daher keine Rolle.

Die Wirkmechanismen der bisher zugelassenen relevanten Wirkstoffe werden im Folgenden beschrieben. Sie unterscheiden sich vom Wirkmechanismus von Midostaurin.

Antimetabolite: Cytarabin, Tioguanin

Cytarabin ist ebenfalls ein Cytidin-Analogon. Es wird intrazellulär in das Arabinosylcytosintriphosphat (Ara-CTP) umgewandelt, das kompetitiv DNS-Polymerasen hemmt. Außerdem wird die DNS-Synthese durch Einbau von Cytidin gehemmt. Für Cytarabin sind zahlreiche Resistenzmechanismen bekannt: Hemmung des Membrantransports, Mangel an phosphorylierenden Enzymen, erhöhte Aktivität inaktivierender Enzyme, verminderte Affinität der DNS-Polymerase oder erhöhter dCTP-Pool (16).

Tioguanin ist ein Purin-Antimetabolit und ähnelt der Purinbase Guanin. Nach Metabolisierung zur Tioguanylsäure hemmt es die Purin-Biosynthese und die Purin-Nukleotid-Interkonversion. Außerdem wird es als Guanosintriphosphat-Analogon in die DNS eingebaut (21).

DNS-Interkalatoren: Daunorubicin, Idarubicin, Mitoxantron

Daunorubicin und Idarubicin gehören zur Gruppe der Anthrazykline. Sie binden durch Interkalation an die DNS, hemmen die Topoisomerase-II-Aktivität und hemmen dadurch die DNS-Synthese. Eine gesteigerte Bildung freier Radikale trägt ebenfalls zur Wirkung bei und ist gleichzeitig vermutlich verantwortlich für die Kardiotoxizität der Substanzen. Resistenzen gegenüber Daunorubicin beruhen auf einer verstärkten Expression von P-Glykoprotein, einem membrangebundenen Transportprotein (17, 19).

Mitoxantron wird ebenfalls zu den Anthrazyklinen gezählt. Der genaue antineoplastische Mechanismus ist nicht bekannt. Mitoxantron inkterkaliert jedoch auch in die DNS und hemmt so die DNS-Synthese. Es induziert Zellkern-Aberrationen und erzeugt DNS-Proteinquervernetzungen und damit assoziierte Einzelstrangbrüche. Mitoxantron wirkt sowohl gegen proliferierende als auch nichtproliferierende Zellen. Gegenüber Daunorubicin und Idarubicin weist Mitoxantron eine vergleichsweise geringe Kardiotoxizität auf (20).

Immunstimulanzien: Histamindihydrochlorid

Histamindihydrochlorid wird in Kombination mit IL-2 verabreicht. Ziel dieser Kombination ist die immunvermittelte Zerstörung verbliebener myeloischer Leukämiezellen, um ein Rezidiv zu verhindern. Histamindihydrochlorid übt dabei eine schützende Funktion auf Lymphozyten aus, insbesondere natürliche Killerzellen und T-Zellen. IL-2 aktiviert die Immunzellen und fördert deren Proliferation. Wie genau der durch Histamindihydrochlorid induzierte Schutzmechanismus funktioniert, ist nicht völlig geklärt, beruht aber wahrscheinlich auf der Hemmung des Enzyms NADPH-Oxidase. Hierdurch wird die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies reduziert, die sonst Dysfunktion und Apoptose der Immunzellen auslösen (18).

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Grundsätzlich wird bei der Stammzelltransplantation (SZT) zwischen einer autologen und einer allogenen Version unterschieden. Bei einer autologen SZT werden empfangereigene Stammzellen nach Aufbereitung verwendet. Sie spielt bei der Behandlung der AML eher eine untergeordnete Rolle. Von Bedeutung ist hingegen insbesondere die allogene SZT, bei der fremde Spenderzellen verwendet werden. Bei der allogenen SZT wird das maligne blutbildende System des Patienten durch ein gesundes fremdes Spendersystem ausgetauscht. Dies setzt die vollständige Beseitigung des erkrankten Systems voraus. Außerdem muss durch Gabe von Immunsuppressiva einer Abstoßung des Spendersystems vorgebeugt werden. Die SZT gilt zwar als kurativer Ansatz, stellt aber auch einen massiven Eingriff dar, weswegen sie vor allem bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil eingesetzt wird (10, 14).

Fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM)

Zur Behandlung der advSM sind keine gültigen Leitlinien etabliert. Eine bereits ungültige S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft adressiert auch die systemische Form der Mastozytose und liefert Hinweise auf gängige Therapieoptionen (25). Daneben existieren Empfehlungen des Europäischen Mastozytose-Kompetenznetzwerks (European Competence Network on Mastocytosis, ECNM) zur Bestimmung von KIT-Mutationen und verschiedene Veröffentlichungen von Consensus- bzw. Arbeitsgruppen (8, 26, 27).

In Deutschland ist derzeit kein Arzneimittel zur spezifischen Behandlung der advSM zugelassen. Die Erkrankung wird in der Regel zytoreduktiv behandelt. Wirkstoffe, die außerhalb ihrer Zulassung in der Therapie hauptsächlich eingesetzt werden, sind Imatinib, IFN- α , Cladribin, und Hydroxyurea. Daneben kommen aber auch weitere zytoreduktive Substanzen zum Einsatz, darunter Pentostatin, Thalidomid, Arsentrioxid, Cyclophosphamid, Cytarabin und Decitabin (Vorbehandlungen in den Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213**) (28). Bei der Behandlung der SM-AHN wird prinzipiell jede Komponente der Erkrankung unabhängig voneinander therapiert (29). Hydroxyurea ist Mittel der Wahl im palliativen Einsatz, es eignet sich vor allem zur Reduktion der Leukozytenzahl und wird insbesondere bei SM-AHN eingesetzt. In wenigen Fällen der advSM kann auch eine Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden (29).

Zur Behandlung der durch die Histamin-Ausschüttung der Mastzellen hervorgerufenen Symptome werden vor allem Antihistaminika, aber auch Leukotrien-Antagonisten, Steroide und Cromoglycinsäure eingesetzt. Details zu Therapieempfehlungen werden im Modul 3B beschrieben.

Tabelle 2-4: Im Anwendungsgebiet advSM zur Zytoreduktion eingesetzte Wirkstoffe (28, 29)

Wirkstoff	Wirkmechanismus
IFN- α (z. B. IntronA [®]) (30)	Immuntherapie
Cladribin (z. B. Litak [®]) (31)	Antimetabolit
Fludarabin (z. B. Fludarabinmedac) (32)	Antimetabolit
Cytarabin (ARA-cell [®]) (16)	Antimetabolit
Imatinib (Glivec [®]) (33)	Tyrosinkinase-Inhibitor
Dasatinib (Sprycel [®]) (34)	Tyrosinkinase-Inhibitor
Hydroxyurea (z. B. Syrea [®]) (35)	Hemmung von DNS-Synthese

Die Wirkmechanismen der bisher empfohlenen, jedoch nicht zugelassenen, Wirkstoffe unterscheiden sich vom Wirkmechanismus von Midostaurin.

Immuntherapie: IFN- α

Interferone können die Zellproliferation supprimieren und immunmodulierend wirken. Dies erfolgt unter anderem über verstärkte phagozytische Aktivität von Makrophagen oder erhöhte Zytotoxizität von Lymphozyten. Die Wirkung wird möglicherweise durch die Bindung an spezifische membranständige Rezeptoren ausgelöst. In der Folge werden zahlreiche intrazelluläre Prozesse in Gang gesetzt und Enzyme induziert, die eine verringerte Zellproliferation, eine verstärkte phagozytäre Aktivität von Makrophagen und eine verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten bewirken (30). Die Behandlung mit IFN- α erfolgt häufig auch in Kombination mit einem Kortikosteroid, meist Prednison bzw. Prednisolon (36, 37).

Antimetabolite: Cladribin, Fludarabin, Cytarabin

Cladribin, Fludarabin und Cytarabin zählen als Purin- bzw. Pyrimidinanaloga zu den Antimetaboliten. Die Wirkstoffe werden intrazellulär zu aktiven Metaboliten phosphoryliert. Der Wirkmechanismus beruht auf Einbau des Nukleotid-Analogons. Insbesondere die DNS-Synthese in sich teilenden Zellen, aber auch die RNS- und Proteinsynthese werden gehemmt. Ebenso werden DNS-Reparaturmechanismen blockiert und es kommt zu einer Akkumulation von DNS-Strangbrüchen. In ruhenden Zellen sinkt die Konzentration von Nikotinamid-

Adenin-Dinukleotid und Adenosintriphosphat. Der Zelltod erfolgt durch Energiemangel und Apoptose (31, 32).

Tyrosinkinase-Inhibitoren: Imatinib, Dasatinib

Imatinib und Dasatinib sind niedermolekulare Protein-Tyrosinkinase-Inhibitoren, die unter anderem die Aktivität der Bcr-Abl-Tyrosinkinase sowie der Rezeptor-Tyrosinkinase KIT hemmen. Beide Wirkstoffe inhibieren zelluläre Vorgänge, die durch die Aktivierung dieser Rezeptorkinasen vermittelt werden (33). Die bei der systemischen Mastozytose häufige KIT-D816V-Mutation induziert jedoch eine Resistenz gegenüber Imatinib, da dieses nicht an die veränderte aktive Struktur des Rezeptors angreifen kann (8). Die Anwendung bei advSM ist damit auf Patienten mit KIT-Mutationen außerhalb der Phosphotransferase-Domäne oder ohne KIT-Mutation beschränkt (8). Dasatinib zeigt auch bei Patienten mit KIT-D816V-Mutation moderate Wirksamkeit (36).

Hydroxyurea

Hydroxurea, auch als Hydroxyharnstoff oder Hydroxycarbamid bezeichnet, hemmt die DNS-Synthese. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Man geht davon aus, dass es das Enzym Ribonukleotidreduktase hemmt (35).

Neben den genannten Wirkstoffen zur Zytoreduktion werden folgende Wirkstoffklassen zur Symptomreduktion eingesetzt: H1- und H2-Antihistaminika, Mastzell-Stabilisatoren, Leukotrien-Antagonisten, Glukokortikoide und Protonenpumpen-Hemmer.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	ja	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).	ja	18.09.2017	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die obigen Angaben wurden der Fachinformation zu Rydapt[®] (Wirkstoff: Midostaurin) entnommen (2).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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 neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Modul 2 wurden die Fachinformation zu Rydapt® sowie Fachinformationen weiterer im Anwendungsgebiet gebräuchlicher Arzneimittel herangezogen. Weitere Quellen waren Fachliteratur zur Pharmakologie und die relevanten internationalen und nationalen Behandlungsempfehlungen zur AML bzw. advSM. Diese wurden über die jeweiligen Webseiten und eine unsystematische Leitlinienrecherche identifiziert und heruntergeladen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gallogly MM, Lazarus HM. Midostaurin: an emerging treatment for acute myeloid leukemia patients. J Blood Med. 2016;7:73-83.
2. Novartis. Fachinformation Rydapt. Stand: September 2017. 2017.
3. Sternberg DW, Licht JD. Therapeutic intervention in leukemias that express the activated fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3): opportunities and challenges. Curr Opin Hematol. 2005;12(1):7-13.
4. Naoe T, Kiyoi H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. Int J Hematol. 2013;97(2):165-74.

5. Hassanein M, Almahayni MH, Ahmed SO, Gaballa S, El Fakih R. FLT3 Inhibitors for Treating Acute Myeloid Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(10):543-9.
6. Horny HP. Mastocytosis: an unusual clonal disorder of bone marrow-derived hematopoietic progenitor cells. American journal of clinical pathology. 2009;132(3):438-47.
7. Rotolo A, Familiari U, Nicoli P, Cilloni D, G S, A G. Systemic Mastocytosis: An Intriguing Disorder, Hematology. In: Lawrie DC, editor.: InTech; 2012.
8. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, Dubreuil P, Sperr WR, Hartmann K, Gotlib J, Cross NC, Haferlach T, Garcia-Montero A, Orfao A, Schwaab J, Triggiani M, Horny HP, Metcalfe DD, Reiter A, Valent P. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. Leukemia. 2015;29(6):1223-32.
9. DGHO. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML). 2017 [Zuletzt aktualisiert im März 2017; abgerufen am 22.08.2017]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>.
10. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Lowenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2017. Abrufbar unter: www.nccn.org.
12. Fey MF, Buske C, Group EGW. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi138-43.
13. Schuh AC, Fletcher GG, Leber B, Sabloff M, members of the Hematology Disease Site Group. Systemic treatment of acute myeloid leukemia (AML). Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2016 Feb 2. 245 p. (Program in Evidence-based Care (PEBC) Guideline; no. 12-9). 2016.
14. Dohner K, Paschka P, Dohner H. [Acute myeloid leukemia]. Internist (Berl). 2015;56(4):354-63. Akute myeloische Leukämie.
15. DGHO. Onkopedia Leitlinien - Akute Promyelozyten Leukämie (APL). 2014 [Zuletzt aktualisiert im Januar 2014; abgerufen am 01.10.2016]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-promyelozyten-leukaemie-apl/@@view/pdf/index.pdf?filename=akute-promyelozyten-leukaemie-apl.pdf>.
16. Cell Pharm. Fachinformation ARA-cell. Stand: Mai 2015. 2015.
17. Pfizer. Fachinformation Daunoblastin. Stand: Juni 2016. 2016.
18. MEDA Pharma. Fachinformation Ceplene. Stand: Juni 2015. 2015.
19. Pfizer. Fachinformation Zavedos. Stand: Juni 2016. 2016.
20. Baxter Oncology. Fachinformation Onkotrone. Stand: Januar 2015. 2015.
21. aspen. Fachinformation Thioguanin-Aspen. Stand: Mai 2017. 2017.
22. Celgene. Fachinformation Vidaza. Stand: Mai 2017. 2017.
23. Janssen. Fachinformation Dacogen. Stand: Oktober 2016. 2016.
24. ribosepharm. Fachinformation Riboposid. Stand: Februar 2017. 2017.
25. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) - Mastozytose. 2008 [Zuletzt aktualisiert im

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

September 2008; abgerufen am 23.07.2016]; Abrufbar unter: www.mastozytose.net/fileadmin/documents/013-0581_S1_Mastozytose.pdf.

26. Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluin-Nelemans HC, Hamdy NA, Lortholary O, Robyn J, van Doormaal J, Sotlar K, Hauswirth AW, Arock M, Hermine O, Hellmann A, Triggiani M, Niedoszytko M, Schwartz LB, Orfao A, Horny HP, Metcalfe DD. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(6):435-53.
27. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O, Kluin-Nelemans H, Hartmann K, Sperr WR, Brockow K, Schwartz LB, Orfao A, Deangelo DJ, Arock M, Sotlar K, Horny HP, Metcalfe DD, Escribano L, Verstovsek S, Tefferi A, Valent P. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 2013;121(13):2393-401.
28. Novartis. CPKC412D2201 - A single arm, Phase II, open-label study to determine the efficacy of 100 mg twice daily oral dosing of midostaurin administered to patients with aggressive systemic mastocytosis or mast cell leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease. Studienbericht. 2016.
29. Ustun C, Arock M, Kluin-Nelemans HC, Reiter A, Sperr WR, George T, Horny HP, Hartmann K, Sotlar K, Damaj G, Hermine O, Verstovsek S, Metcalfe DD, Gotlib J, Akin C, Valent P. Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice. *Haematologica.* 2016;101(10):1133-43.
30. MSD. Fachinformation IntronA Stand: Dezember 2015. 2015.
31. Lipomed. Fachinformation Litak. Stand: Dezember 2009. 2009.
32. Medac. Fachinformation Fludarabinmedac. 2017.
33. Novartis. Fachinformation Glivec. Stand Mai 2016. 2016.
34. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Sprycel. Stand: Juni 2017. 2017.
35. Medac. Fachinformation Syrea. 2016.
36. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2016;91(11):1146-59.
37. Valent P, Akin C, Sperr WR, Escribano L, Arock M, Horny HP, Bennett JM, Metcalfe DD. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res.* 2003;27(7):635-41.