

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Midostaurin (Rydapt<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

**Modul 3 A**

*Neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie mit  
FLT3-Mutation*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	35
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	71

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation der AML .....	14
Tabelle 3-2: FAB-Klassifikation der AML.....	15
Tabelle 3-3: Risikostratifizierung gemäß ELN 2017 .....	16
Tabelle 3-4: Im Anwendungsgebiet von Midostaurin zugelassene Wirkstoffe und Therapieoptionen (ohne APL).....	20
Tabelle 3-5: Inzidenz nach Alter und Geschlecht gemäß ZfKD (Bezugsjahr 2013) .....	23
Tabelle 3-6: Inzidenz pro Jahr nach Alter gemäß Kompetenznetz Leukämie .....	24
Tabelle 3-7: Prävalenz von FLT3-Mutationen.....	25
Tabelle 3-8: ECOG-Status bei älteren Patienten.....	26
Tabelle 3-9: Entwicklung der Inzidenz .....	27
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-11: Herleitung der Größe der Zielpopulation.....	29
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	37
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	48
Tabelle 3-19: Kosten für zusätzlich notwendige Arzneimittel (Stand: 1. Oktober 2017).....	49
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	50
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten in der stationären Versorgung (nicht GKV-relevant) für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	52
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	53
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel auf Basis des Versorgungsanteils (Erhaltungsphase).....	57

Tabelle 3-24: Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, Reduzierung und Abbruch von  
Midostaurin bei Patienten mit AML ..... 60

Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 69

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 3-1: Schema der derzeitigen Standardtherapie für Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind. ....	19
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-HT3	5-Hydroxytryptamin-3
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute neutrophil count [ <i>dt. Absolute Neutrophilenzahl</i> ]
ANLL	Akute nichtlymphatische Leukämie
APL	Akute Promyelozytenleukämie
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
ASXL1	Additional Sex Combs like 1 ( <i>transcriptional regulator</i> )
ATRA	All-trans-retinoic Acid [ <i>dt. All-trans-Retinsäure</i> ]
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSEP	Bile Salt Export Pump
CEBPA	CCAT Enhancer Binding Protein Alpha
CHF	Congestive heart failure [ <i>dt. Kongestive Herzinsuffizienz</i> ]
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose [ <i>dt. Definierte Tagesdosis</i> ]
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukaemiaNet
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society of Medical Oncology [ <i>dt. Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie</i> ]
EU	Europäische Union
FAB (-System)	French-American-British ( <i>classification system</i> ) [ <i>Klassifizierungssystem</i> ]
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptors
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
FLT3-ITD	FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication
FLT3-TKD	FMS-like tyrosine kinase 3 tyrosine kinase domain

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IL-2	Interleukin-2
ILD	Interstitial lung disease [ <i>dt. Interstitielle Lungenerkrankung</i> ]
IU	International Unit [ <i>dt. Internationale Einheit</i> ]
k. A.	Keine Angabe
KIT	<i>Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinase</i>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCL	Mast cell leukemia [ <i>dt. Mastzelleukämie</i> ]
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MECOM	MDS1 and EVI1 Complex locus Protein EVI1
MRD	Minimal residual disease [ <i>dt. Minimale Resterkrankung</i> ]
NCCN	National Comprehensive Cancer Networks
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NGC	National Guideline Clearinghouse
NPM1	Nucleophosmin 1
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide [ <i>dt. Organo-Anion-Transporter</i> ]
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study
PML-RARA	Promyelozytenleukämie RARalpha
RATIFY	<i>Name der Studie CPKC412A2301 (2006-006852-37). 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>
RKI	<i>Robert-Koch-Institut</i>
RMP	Risikomanagementplan
RUNX1	Runt-related Transcription Factor 1
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results ( <i>Program</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SZT	Stammzelltransplantation

TP53	Tumorprotein p53
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization [ <i>dt. Weltgesundheitsorganisation</i> ]
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Midostaurin wird angewendet (1)

- bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*) aufweisen, in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission sowie
- als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierten hämatologischen Neoplasien (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

Das Modul 3A des vorliegenden Dossiers behandelt das Anwendungsgebiet der neu diagnostizierten AML mit FLT3-Mutation.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Midostaurin im Jahr 2004 für die Indikation AML den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (*Orphan Drug*) durch die Europäische Kommission erhalten (2). 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.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Zulassungsstudie **RATIFY** (CPKC412A2301, EU-CTR 2006-006852-37) wurde Midostaurin wie folgt verabreicht: In der Induktionsphase ab Tag 8 bis 21 nach Standardtherapie mit Cytarabin und Daunorubicin; in der Konsolidierungsphase ab Tag 8 bis 21 nach Hochdosistherapie mit Cytarabin und anschließend als Monotherapie zur Erhaltung. Eingeschlossen wurden Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation (3).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Zu diesem Thema hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Wie bereits dargelegt, handelt es sich bei Midostaurin um ein „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (*Orphan Drug*). Der medizinische Zusatznutzen gilt damit als belegt, das Ausmaß wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt. Für Midostaurin ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen dieses Abschnitts stammen aus der Kennzeichnung von Midostaurin als *Orphan Drug* von 2004 aus dem SGB V der Verfahrensordnung des G-BA und aus Angaben des Unternehmens sowie aus der Zulassungsstudie zu Midostaurin zur Anwendung bei AML.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Novartis. Fachinformation Rydapt. Stand: September 2017. 2017.
2. Commission of the European Communities. Commission decision of 29-VII-2004 relating to the designation under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of "Midostaurin" as an orphan medicinal product. 2004.
3. Novartis. 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). Studienbericht. 2016.

### **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

#### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Pathogenese der AML**

Die akute myeloische Leukämie (AML) macht etwa ein Viertel aller Leukämien aus (1). Sie bezeichnet eine heterogene neoplastische Erkrankung des blutbildenden Systems, die durch die übermäßige Bildung undifferenzierter myeloider Vorläuferzellen, den Myeloblasten, gekennzeichnet ist. Die Art der beteiligten Zellen variiert dabei (2, 3).

Die eigentliche Ursache der AML ist unbekannt, Risikofaktoren für die Entwicklung umfassen die Exposition gegenüber Umweltgiften, Zigarettenrauchen, bereits zuvor bestehende hämatologische Veränderungen und genetische Veränderungen (3).

Normalerweise werden im Knochenmark undifferenzierte Blutstammzellen gebildet, die sich dann zunächst zu Vorläuferzellen der verschiedenen Blutzelltypen entwickeln und dann schließlich ausreifen. Aus den myeloischen Stammzellen bilden sich so entweder rote Blutzellen (Erythrozyten), weiße Blutzellen (Leukozyten, insbesondere Monozyten oder Granulozyten) oder Blutplättchen (Thrombozyten). Die AML ist die Folge genetischer Veränderungen, die zu übermäßiger Proliferation myeloischer Zellen führt, wobei zumeist Vorläuferzellen, seltener auch Stammzellen, betroffen sind. Der Prozess der Ausdifferenzierung zu den verschiedenen Blutzellen ist dadurch gestört. Die Mechanismen dieser Veränderungen sind noch nicht bis ins Detail erforscht. Häufig liegt jedoch eine Aktivierung von krankhaften Genen durch chromosomale Translokationen oder andere molekulargenetische Unregelmäßigkeiten vor, z. B. Veränderungen im FLT3-Gen. Die Bedeutung von FLT3 liegt unter anderem in der Proliferation und Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen begründet. FLT3 ist bei AML-Patienten häufig überexprimiert und bei rund 30 % lässt sich eine Mutation im FLT3-Gen feststellen (4). Weitere häufige Mutationen betreffen unter anderem NPM1 und CEBPA (5). 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 (6, 7). Die FLT3-Mutationen führen zu einer Liganden-unabhängigen dauerhaften Aktivierung des FLT3-Rezeptors und damit zu einer nachgeschalteten übermäßigen Aktivierung proliferativer und anti-apoptotischer Signalwege. Außerdem werden Mediatoren der Differenzierung herunterreguliert (5, 6). Die entstehenden malignen myeloischen Blasten differenzieren nicht mehr zu funktionalen Blutzellen aus.

## Diagnose

Die Routinediagnostik im AML-Verdachtsfall umfasst neben den körperlichen Untersuchungsbefunden, dem Blutbild und dem Differentialblutbild auch eine Kombination aus morphologischen Untersuchungen, Immunphänotypisierung, Zyto- und Molekulargenetik.

Mittels einer May-Grünwald-Giemsa- oder einer Wright-Giemsa-Färbung können Blut- bzw. Knochenmarkausstriche morphologisch untersucht und der Blastenanteil durch Zellauszählung bestimmt werden. Normalerweise bedarf es auf Blutabstrichen mindestens 200 Leukozyten und auf Knochenmarkabstrichen 500 kernhaltiger Zellen, um das prozentuale Verhältnis der Zellblasten genau zu bestimmen. Die WHO-Klassifizierung der AML verlangt einen Blastenanteil von mindestens 20 % (8, 9).

Bei der Immunphänotypisierung wird mittels Durchflusszytometrie die Art der beteiligten Zelllinien bestimmt. Dies erfolgt über Proteine, die auf der Oberfläche der Leukämiezellen exprimiert werden, was Rückschlüsse auf den relevanten hämatopoetischen Zelltyp möglich macht. Für eine AML-Diagnose ist dabei das Auftreten von Myeloblasten, Monoblasten oder Megakaryoblasten ausschlaggebend (8). Die Bestimmung des Zelltyps, in dem die Krankheit ihren Ursprung hat, ist für die Entwicklung des am besten geeigneten Therapieplans notwendig. Auf diese Weise lässt sich auch bestimmen, ob die Erkrankung aus einer einzelnen malignen Zelle oder aus mehreren malignen Zellen entstanden ist. Dies wiederum kann die Schwere des Krankheitsverlaufs beeinflussen.

Die Zytogenetik dient der Karyotypisierung, also der Darstellung chromosomaler Veränderungen. Zu den wichtigsten Veränderungen gehören:

- vollständige oder partielle Deletion von Chromosomen, z. B. der Chromosomen 5 oder 7 (-5/-7).
- Auftreten zusätzlicher Chromosomen, z. B. Trisomie 8 (+8).
- Translokationen und daraus entstehende Fusionsgene, z. B. t(8;21)(q22;q22) – RUNX1-RUNX1T1.
- Inversionen und daraus entstehende Fusionsgene, z. B. inv(16)(p13.1q22) – CBFβ-MYH11.

Durch molekulargenetische Analysen lassen sich Genmutationen identifizieren, die insbesondere für die weitere Risikostratifizierung bedeutend sind (siehe Abschnitt Klassifikation und Risikostratifizierung) (2). Das Europäische Leukämie-Netzwerk ELN empfiehlt ein diagnostisches Screening mindestens nach Mutationen von NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3-ITD und -TKD, TP53 und ASXL1. Außerdem werden molekulargenetische Analysen herangezogen, um Chromosomen-Anomalien durch Bestimmung der daraus resultierenden Fusionsgene zu bestätigen (8).

### Klassifikation und Risikostratifizierung

Die Krankheit lässt sich in *de novo* und *sekundäre* AML unterscheiden. Als *de novo* gilt die AML, wenn die bestimmenden Faktoren oder die vorhergehenden Krankheitsstadien unbekannt sind. Unter einer *sekundären* AML versteht man gewöhnlich eine AML als Folge einer Chemotherapie oder Strahlentherapie, aber auch eine AML als Folge von myelodysplastischen Syndromen (MDS), einer myeloproliferativen Erkrankung oder einer aplastischen Anämie (10). Die AML wird weiter auf Basis ihrer zellulären Eigenschaften kategorisiert. Durch die zelluläre Klassifizierung in der Diagnose und Einstufung der AML können Ärzte das Therapieansprechen besser vorhersehen. Damit ist auch eine genauere Prognose für den Patienten möglich (8).

Aktuell sind bei AML zwei Klassifizierungssysteme gebräuchlich: das FAB-System (French-American-British) und das System der WHO (World Health Organization). Letzteres wurde 1997 entwickelt und zuletzt 2016 aktualisiert. Durch die Neueinteilung der AML in vier umfassende Kategorien soll dieses neue System vor allem genauere Patientenprognosen ermöglichen. (9). Die WHO-Klassifikation berücksichtigt morphologische, zyto- und molekulargenetische Merkmale. In der Regel wird die AML heute entsprechend der WHO-Kriterien klassifiziert.

Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation der AML

WHO-Klassifikation
AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AML mit t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1</li> <li>• AML mit inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11</li> <li>• APL mit PML-RARA</li> <li>• AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A</li> <li>• AML mit t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214</li> <li>• AML mit inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM</li> <li>• AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1</li> <li>• AML mit BCR-ABL1 (provisorisch)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• AML mit mutiertem NPM1</li> <li>• AML mit bialleler Mutation auf CEBPA</li> <li>• AML mit mutiertem RUNX1 (provisorisch)</li> </ul>
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien
Nicht anderweitig klassifizierte AML <ul style="list-style-type: none"> <li>• AML mit minimaler Differenzierung</li> <li>• AML ohne Ausreifung</li> <li>• AML mit Ausreifung</li> <li>• Akute myelomonozytäre Leukämie</li> <li>• Akute monoblastische/monozytäre Leukämie</li> <li>• Akute Erythrozytenleukämie</li> <li>• Akute Megakaryoblastenleukämie</li> <li>• Akute Basophilenleukämie</li> <li>• Akute Panmyelose mit Myelofibrose</li> </ul>

Die FAB-Klassifizierung wurde 1976 entwickelt. Sie unterteilt die AML in die acht Untertypen M0 bis M7, die auf der Art der Zellen und deren Reifegrad basieren. Heute wird die Klassifizierung hauptsächlich verwendet, um die Erkrankung in Unterarten einzuteilen, sie hat in klinischer Hinsicht jedoch nur wenig Bedeutung. Sie basiert hauptsächlich auf der Betrachtung der angefärbten Leukämiezellen unter dem Mikroskop. Bestandteile der Klassifizierung sind: Anzahl gesunder Blutzellen, Größe und Anzahl der Leukämiezellen, Veränderungen in den Chromosomen der Leukämiezellen sowie jegliche andere genetische Abweichungen, die aufgetreten sein können (11, 12).

Tabelle 3-2: FAB-Klassifikation der AML

<b>FAB-Subtyp</b>	<b>Beschreibung</b>
M0	Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung
M1	Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung
M2	Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung
M3	Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie



M5a	Akute Monozyten-Leukämie ohne Ausreifung
M5b	Akute Monozyten-Leukämie mit Ausreifung
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie

Molekulargenetische Anomalien spielen eine wichtige Rolle in der Risikostratifizierung. Neben der chromosomalen Anomalie hat auch die Art der molekulargenetischen Mutation enorme prognostische Bedeutung. Das ELN unterscheidet in seinen jüngsten Empfehlungen entsprechend der mit der genetischen Anomalie (chromosomal sowie molekulargenetisch) assoziierten Prognose in drei Risikokategorien nach einer günstigen, intermediären und ungünstigen Prognose (8).

Tabelle 3-3: Risikostratifizierung gemäß ELN 2017

Risikokategorie	Genetische Anomalie
Günstig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1</li> <li>• inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11</li> <li>• NPM1-Mutation ohne FLT3-ITD-Mutation oder mit Mutation von FLT3-ITD im Allelverhältnis &lt;0,5</li> <li>• CEBPA-Mutation auf beiden Allelen</li> </ul>
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NPM1-Mutation und FLT3-ITD-Mutation im Allelverhältnis ≥0,5</li> <li>• Wildtyp-NPM1 ohne FLT3-ITD-Mutation oder mit Mutation von FLT3-ITD im Allelverhältnis &lt;0,5 (ohne genetische Läsion mit ungünstiger Prognose)</li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A</li> <li>• Zytogenetische Anomalien, die weder als günstig noch als ungünstig eingestuft werden</li> </ul>
Ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214</li> <li>• t(v;11q23.3); rearrangiertes KMT2A</li> <li>• t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</li> <li>• inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1)</li> <li>• -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>• Komplexer Karyotyp, monosomaler Karyotyp</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wildtyp-NPM1 und FLT3-ITD-Mutation im Allelverhältnis <math>\geq 0,5</math></li> <li>• Mutation in RUNX1</li> <li>• Mutation in ASXL1</li> <li>• Mutation in TP53</li> </ul>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Die Risikostratifizierung des ELN bildet die Tatsache ab, dass nicht immer der Karyotyp die Prognose bestimmt, sondern gegebenenfalls die molekulargenetische Mutation der bestimmende Faktor sein kann. Im Falle von FLT3-ITD-Mutationen spielt zudem auch das Allelverhältnis eine entscheidende Rolle. Insbesondere ein Allelverhältnis von 0,5 oder höher ist mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert (8). 82 % der Patienten mit diesem Allelverhältnis haben innerhalb von fünf Jahren einen Rückfall. Bei Patienten mit einer niedrigeren Allellast liegt die Rückfallrate bei 64 bis 69 %, bei Patienten ohne FLT3-ITD-Mutation sogar nur bei 49 %. Die Fünfjahresüberlebensrate liegt bei einem Allelverhältnis von mindestens 0,5 bei nur 15 %, bei niedrigerer Allellast bei 28 bis 31 % und in Abwesenheit einer Mutation bei 42 % (13). Die prognostische Bedeutung einer FLT3-TKD-Mutation ist derweil umstritten (14).

### **Klinische Symptomatik und Verlauf**

Die meisten klinischen Manifestationen der AML beruhen auf der Ansammlung maligner, schwach-differenzierter myeloischer Zellen im Knochenmark, im peripheren Blut und seltener in weiteren Organen (2). Die Symptome sind zunächst zumeist unspezifisch und treten auch bei anderen Erkrankungen auf. Sie sind größtenteils Ausdruck der Anämie (z. B. Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Schwäche, Gewichtsverlust), der Neutropenie (z. B. erhöhte Infektanfälligkeit) oder der Thrombozytopenie (z. B. Kapillarblutungen, Nasenbluten, längere Blutungsdauer). Bei etwa 60 % der Patienten ist eine Leukozytose festzustellen. Verläufe mit normaler oder erniedrigter Leukozytenzahl sind seltener und vor allem bei der sekundären oder therapieassoziierten AML und bei älteren Patienten zu beobachten. Die Gefahr lebensbedrohlicher Komplikationen besteht bei Patienten mit Hyperleukozytose, bei der die Leukozytenzahl einen Wert von 100.000/ $\mu\text{l}$  übersteigt. In solchen Fällen muss eine sofortige Reduktion der Leukozytenzahl eingeleitet werden (15). Weitere Manifestationen der AML sind beispielsweise Appetitlosigkeit und Bauchschmerzen durch Vergrößerung von Milz und Leber, Hautveränderungen durch Einlagerung von Blasten sowie neurologische Veränderung durch Befall des Gehirns oder der Hirnhaut (3, 16).

Bei Diagnosestellung können Patienten schon schwer erkrankt sein. In diesen Fällen äußert sich die AML bereits durch ausgeprägte Schwäche, starken Gewichtsverlust sowie durch lebensbedrohliche Blutungen und Infektionen. In anderen Fällen treten keine Symptome oder Anzeichen zutage und die Leukämie wird nur zufällig bei Blutuntersuchungen entdeckt (3, 16). Das Fehlen eines spezifischen klinischen Krankheitsbilds erschwert die Diagnose auch

bei bereits bestehenden Symptomen. Häufig berichten Patienten zunächst von grippeartigen Symptomen, blauen Flecken oder Kurzatmigkeit und Husten (17). Diese Symptome werden oftmals von den Patienten selbst nicht allzu ernst genommen und allgemeinmedizinisch erfolgt zunächst keine Diagnosestellung. Erst später erfolgt nach Überweisung eine Diagnose durch einen Spezialisten.

Bei Vorliegen einer AML verschlechtert sich der Gesundheitszustand rapide. Die Prognose ist abhängig von verschiedenen patientenindividuellen Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und Mutationsstatus (siehe auch Abschnitt zu Klassifizierung und Risikostratifizierung). Unbehandelt führt die AML im Median innerhalb von fünf Monaten nach den ersten Symptomen zum Tod (18). Das Fünfjahresüberleben bei jüngeren Patienten im Alter von unter 45 Jahren liegt bei nur 38 %. Von den 60 bis 69-Jährigen überleben nur 8 % länger als fünf Jahre (19). Todesursachen sind zumeist Infektionen und Blutungen infolge der hämatopoetischen Insuffizienz (20). Aufgrund der schnellen Progredienz der Erkrankung sollte eine Therapie nach Diagnosestellung zügig eingeleitet werden. Einer Studie zufolge verschlechterte schon eine Verzögerung um mehr als fünf Tage das Therapieergebnis bei jüngeren Patienten (21).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Midostaurin ist zugelassen zur Anwendung bei Patienten 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 sowie anschließend als Monotherapie zur Erhaltung bei Patienten in kompletter Remission. Für eine Behandlung mit Midostaurin kommen somit nur Patienten in Frage, die auch für eine entsprechende intensive Chemotherapie (siehe Abschnitt 3.2.2) geeignet sind (22). Die früheren Empfehlungen des ELN machten die Eignung für die intensive Chemotherapie primär anhand des Alters fest (23). Geeignet waren demnach grundsätzlich alle Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren. Bei Patienten im Alter von 60 bis 74 Jahren sah die ELN-Leitlinie eine Standardinduktion zumeist als sinnvolle Option, wenn der ECOG-Status unter 2 lag und keine weiteren Komorbiditäten zu verzeichnen waren (3, 23). Die aktualisierten Empfehlungen raten von einer strikten altersbedingten Therapieentscheidung ab. Zwar ist die behandlungsbedingte Mortalität laut Leitlinie insbesondere bei älteren Patienten (zumeist ab 65 Jahren) ein Thema. Wichtigere Faktoren für die Therapieentscheidung sind aber laut ELN der Performance-Status, bedeutsame Komorbiditäten und die molekulargenetischen Besonderheiten (8).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser*

*Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### Derzeitige Therapieoptionen

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 der ELN (3, 8). Die Leitlinie des ELN hat erst vor Kurzem eine Aktualisierung erfahren. Sie spiegelt daher am besten den derzeitigen Wissensstand wider. Im Folgenden wird deshalb besonders auf die ELN-Empfehlungen Bezug genommen. Weitere gültige Leitlinien sind die des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society of Medical Oncology, ESMO) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) (24-26).

Grundsätzlich und sofern dem nichts entgegen steht, sollte eine Behandlung immer einem kurativen Anspruch folgen (25). Die Standardtherapie ist dabei in den letzten Jahrzehnten weitestgehend unverändert geblieben. 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 Konsolidierung, zusammen (Abbildung 3-1). Die Induktionstherapie hat eine Komplettremission zum Ziel. Die Induktion erfolgt dabei im „3+7-Schema“ mit einer Kombination aus Anthrazyklinen (Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron für drei Tage) und hochdosiertem Cytarabin für sieben Tage in ein bis zwei Zyklen. Die anschließende Konsolidierungsphase dient der Absicherung der Komplettremission, da ansonsten ein frühes Rezidiv zu erwarten ist. Sie erfolgt ebenfalls mit hochdosiertem Cytarabin in drei bis vier Zyklen. Eine Alternative zur chemotherapeutischen Konsolidierung stellt die allogene Stammzelltransplantation (SZT) dar. Zumeist erhalten Patienten mit günstigem Risikoprofil eine Konsolidierung mit Hochdosis-Cytarabin. Die SZT wird insbesondere bei Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko empfohlen (8, 27).

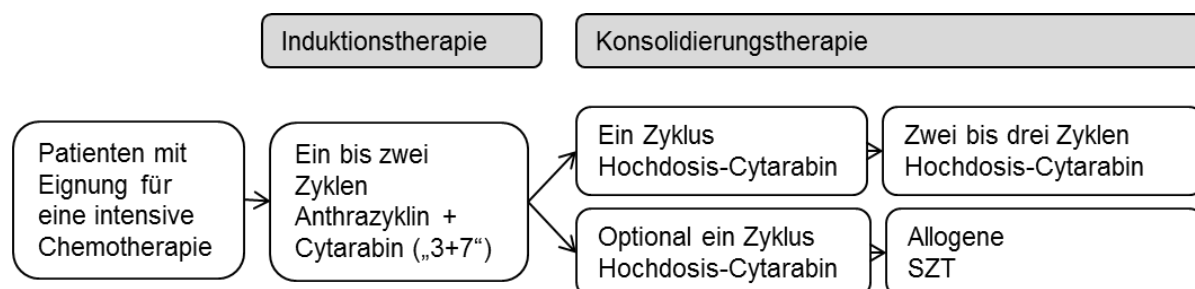


Abbildung 3-1: Schema der derzeitigen Standardtherapie für Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind.

Tabelle 3-4: Im Anwendungsgebiet von Midostaurin zugelassene Wirkstoffe und Therapieoptionen (ohne APL)

<b>Wirkstoff</b>	<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Wirkmechanismus</b>
Cytarabin (ARA-cell <sup>®</sup> ) (28)	Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie akuter nichtlymphatischer Leukämien.	Antimetabolit
Daunorubicin (Daunoblastin <sup>®</sup> ) (29)	Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen Leukämien (ALL) und bei akuten myeloischen Leukämien (AML). Die Anwendung erfolgt in Kombination mit anderen Zytostatika.	DNS-Interkalator
Histamindihydrochlorid (Ceplene <sup>®</sup> ) (30)	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 <sup>®</sup> wurde bei Patienten über 60 Jahren nicht völlig nachgewiesen.	Immunstimulanz (mit IL-2)
Idarubicin (Zavedos <sup>®</sup> ) (31)	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 <sup>®</sup> ) (32)	AML des Erwachsenen in der Kombinationstherapie.	DNS-Interkalator
Tioguanin (Thioguanin-Aspen <sup>®</sup> ) (33)	Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der AML.	Antimetabolit
Hämatopoetische Stammzelltransplantation	Nach Remissionsinduktion anstelle einer chemotherapeutischen Konsolidierung (ggf. auch nach Rezidiv (3)).	Austausch des erkrankten blutbildenden Systems

Tabelle 3-4 listet die im Anwendungsgebiet für Midostaurin zugelassenen Wirkstoffe und Therapieoptionen auf. Cytarabin und die Anthrazykline Daunorubicin, Idarubicin und Mitoxantron sind wie bereits beschrieben Bestandteil der empfohlenen Standardchemotherapie. Tioguanin wird laut Fachinformation in Kombination mit

Daunorubicin und Cytarabin eingesetzt. Eine Empfehlung für Tioguanin als Add-on lässt sich aus den gängigen Leitlinien aber nicht ableiten.

Histaminhydrochlorid war bisher als einziges Arzneimittel zur Erhaltungstherapie in Kombination mit Interleukin-2 (IL-2) zugelassen. Im Behandlungsalltag spielt es jedoch keine große Rolle (30), da die gängigen Empfehlungen eine Erhaltungstherapie aufgrund der ungenügenden Datenlage bisher nicht vorgesehen hatten und eine Erhaltungstherapie nicht außerhalb von Studien empfohlen wurde (3, 8, 34). Eine Ausnahme bildet die Erhaltungstherapie bei akuter Promyelozytenleukämie (APL). Die Behandlung der APL stellt ohnehin einen Sonderfall innerhalb der AML dar. Hier sind andere erfolgreiche Therapiekonzepte etabliert. Zu Beginn steht eine Induktionstherapie aus einer Kombination von All-trans-Retinsäure (ATRA) und Anthrazyklinen (ggf. zusätzlich mit Cytarabin) oder aus einer Kombination aus ATRA und Arsentrioxid. Es folgt eine Konsolidierungsphase (ATRA+Anthrazyklin, Anthrazyklin+Cytarabin oder ATRA+Arsentrioxid). Im Anschluss erfolgt eine Erhaltungstherapie mit beispielsweise Methotrexat, Purinethol und ATRA (34). Da für die APL etablierte Therapiekonzepte existieren, spielt Midostaurin für dieses Segment keine Rolle. APL-Patienten waren entsprechend auch von der Teilnahme an der Zulassungsstudie ausgeschlossen. Die APL-spezifischen Therapien werden im Folgenden nicht weiter ausgeführt.

Eine Zulassung zur Anwendung bei AML besitzen außerdem die Wirkstoffe Azacitidin, Decitabin, und Etoposid. Azacitidin und Decitabin werden bei Patienten eingesetzt, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind (35, 36). Etoposid ist zugelassen zur Reinduktionstherapie nach Versagen von Standardtherapien (37). Midostaurin wird sequenziell jeweils nach intensiver Induktions- und Konsolidierungsmedikation mit Daunorubicin bzw. Cytarabin eingesetzt und nachfolgend als Erhaltungstherapie bis zu zwölf Zyklen (je 28 Tage) fortgeführt (22). Die Zulassungen von Azacitidin, Decitabin und Etoposid unterscheiden sich demnach von dem für Midostaurin relevanten Anwendungsgebiet und spielen für die Zielpopulation keine Rolle.

### **Ungedeckter Bedarf**

Mit dem “3+7-Ansatz“ können in Abhängigkeit der allgemeinen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zwischen 40 % und 80 % der Patienten zunächst eine Komplettremission erreichen (27). Für Patienten mit neu diagnostizierter AML und ungünstiger Prognose steht als alternative therapeutische Option gemäß den gängigen Empfehlungen nur die Teilnahme an einer klinischen Studie zur Verfügung. Eine SZT erfolgt idealerweise nach Erreichen einer Komplettremission durch Induktion (38). Durch die allogene SZT zeigen sich Verbesserungen im Gesamtüberleben und im krankheitsfreien Überleben, verglichen mit einer Chemotherapie alleine oder einer autologen SZT (39, 40). Dies gilt insbesondere für Patienten mit hohem allelischen Verhältnis von FLT3-ITD (41). Trotzdem haben diese Patienten auch nach SZT ein signifikant höheres Rückfallrisiko als

Patienten ohne FLT3-ITD-Mutation. Die Zweijahres-Rückfallrate lag bei 30 % bei Patienten mit FLT3-ITD-Mutation und bei 16 % bei Patienten ohne eine solche Mutation (42).

Aufgrund der ungünstigen Prognose für Patienten mit FLT3-Mutation besteht hier ein besonders hoher therapeutischer Bedarf. Die Verhinderung oder zumindest eine Verzögerung von Rückfällen würde für diese Patienten einen enormen therapeutischen Fortschritt bedeuten. Eine längere Remissionsphase erhöht auch die Chancen auf eine SZT, insbesondere da die Spendersuche alleine drei bis sechs Monate in Anspruch nimmt. Ein besseres Ansprechen kann außerdem einen langfristigen Therapieerfolg bringen.

Midostaurin hemmt verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinase, darunter FLT3, KIT, FGFR oder VEGFR2 sowie Vertreter der Proteinkinase-C-Serin-Threonin-Kinasen (siehe Modul 2). Mit diesem Ansatz induziert es Zellzyklusarrest und Apoptose von Leukämiezellen und adressiert neben FLT3-TKD-Mutationen dabei insbesondere die prognostisch besonders ungünstige genetische Form der FLT3-ITD-positiven AML. Es wird angewendet in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion bzw. Hochdosis-Cytarabin zur Konsolidierung. Somit eignen sich für eine Behandlung mit Midostaurin nur Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhalten. Nach der Induktions- und Konsolidierungsbehandlung wird Midostaurin als Monotherapie zur Erhaltung verabreicht. Bisher war die Studienevidenz für Optionen zur Erhaltungstherapie nicht ausreichend für eine Behandlungsempfehlung. Midostaurin hat nun die Zulassung zur Erhaltungstherapie auf Basis der randomisierten kontrollierten Studie **RATIFY** (CPKC412A2301) erhalten. Bestandteil der Studienbehandlung war die Monotherapie mit Midostaurin zur Erhaltung für eine Dauer von bis zu zwölf Zyklen zu je 28 Tagen. Midostaurin bietet damit die Möglichkeit der langfristigen Stabilisierung einer Komplettremission.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Prävalenz und Inzidenz der AML

Die AML macht etwa ein Viertel aller Leukämiefälle in Deutschland aus (1). Pädiatrische Fälle werden im Deutschen Kinderkrebsregister dokumentiert. Ein zentrales Register zur Erfassung der Fälle bei Erwachsenen existiert nicht. Alle Bundesländer verfügen jedoch über lokale unabhängige Register. Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-

Institut (RKI) sammelt wiederum die Daten der Landeskrebsregister. Auf Basis der lokal erhobenen Daten ermittelt das ZfKD die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland. Das ZfKD betont aktuell jedoch, dass es sich noch um Schätzungen handelt, da die Erfassung erst seit Kurzem flächendeckend ist und somit noch nicht aus jedem Bundesland belastbare Daten vorliegen. Angaben zur Prävalenz liegen nur für die Gesamtheit der Leukämiefälle vor. Die Fünfjahresprävalenz für Leukämie liegt auf Basis des Bezugsjahres 2013 bei 20.751 Fällen für Männer und bei 15.307 Fällen für Frauen. Wird von einem AML-Anteil von 25 % ausgegangen, kann eine Fünfjahresprävalenz von rund 5.200 Fällen bei Männern und von rund 3.800 Fällen bei Frauen angenommen werden. Zur Ermittlung der Inzidenz der AML bei Erwachsenen können näherungsweise die Fälle im Alter von 15 Jahren und darüber herangezogen werden. Damit ergibt sich eine Inzidenz für das Jahr 2013 von 2.761 Fällen. Männer sind etwas häufiger betroffen, außerdem steigt die Inzidenz mit dem Alter an (Tabelle 3-5). In den Jahren seit 2009, also seit der flächendeckenden Erhebung der Krebsfälle, pendelten die Fallzahlen zwischen 2.731 (2009) und 2.831 (2011) (43).

Tabelle 3-5: Inzidenz nach Alter und Geschlecht gemäß ZfKD (Bezugsjahr 2013)

<b>Inzidenz der AML (geschätzte Fallzahl)</b>			
<b>Alter in Jahren</b>	<b>Insgesamt</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
0 bis 14	47	20	27
15 und älter	<b>2.714</b>	1.242	1.472
davon			
15 bis 19	19	8	11
20 bis 24	25	11	14
25 bis 29	35	9	26
30 bis 34	39	14	25
35 bis 39	37	19	18
40 bis 44	60	33	27
45 bis 49	110	40	70
50 bis 54	125	66	59
55 bis 59	185	76	109
60 bis 64	220	101	119
65 bis 69	237	94	143
70 bis 74	407	167	240
75 bis 79	503	248	255
80 bis 84	432	207	225
85 und älter	280	149	131

Das Kompetenznetz Leukämie hat auf Basis des größten Krebsregisters der USA (SEER) und des deutschen MDS-Registers eine Schätzung der Inzidenzen für AML ermittelt. Die Inzidenz über alle Altersgruppen hinweg liegt gemäß dieser Schätzung bei 4,3 für Männer und bei 2,9 für Frauen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Fast 90 % der geschätzten 3.597 Neuerkrankungen pro Jahr betreffen Erwachsene im Alter von 65 Jahren und darüber (44).



Tabelle 3-6: Inzidenz pro Jahr nach Alter gemäß Kompetenznetz Leukämie

<b>Inzidenz der AML (geschätzte Fallzahlen)</b>	
<b>Alter in Jahren</b>	
0 bis 14	Keine Angabe
15 und älter	<b>3.597</b>
15 bis 19	32
20 bis 24	56
25 bis 29	49
30 bis 34	67
35 bis 39	94
40 bis 44	115
45 bis 49	125
50 bis 54	184
55 bis 59	229
60 bis 64	423
65 bis 69	478
70 bis 74	580
75 bis 79	547
80 bis 84	310
85 und älter	307

Da die Schätzung des Kompetenznetzes Leukämie auf US-amerikanischen Daten basiert, ist die ermittelte Zahl mit größerer Unsicherheit behaftet als die Daten des ZfKD. Bei Letzteren kann von einer hohen Validität der Schätzungen ausgegangen werden, da die Krebsregister der Bundesländer die Datengrundlage bilden. Für die weitere Berechnung der Patientenzahlen werden beide Quellen herangezogen. Die Anzahl der AML-Fälle im Erwachsenenalter liegt demnach zwischen 2.731 und 3.597.

### **Häufigkeit von FLT3-Mutationen**

Midostaurin ist für AML-Patienten mit FLT3-ITD- bzw. FLT3-TKD-Mutation zugelassen. Angaben zur Häufigkeit dieser Mutationen finden sich in einer Übersichtsarbeit von Kayser und Levis (7). Die Autoren haben auf Basis mehrerer Originalarbeiten eine Prävalenz von 20 % für FLT3-ITD-Mutationen und von 6 bis 8 % für FLT3-TKD-Mutationen ermittelt. Auch weitere Publikationen, die in einer unsystematischen Recherche identifiziert wurden, ergaben ähnliche Werte (Tabelle 3-7). Die Häufigkeit von FLT3-ITD-Mutationen liegt damit im Durchschnitt bei 22 % (Spanne 16 bis 45 %), die Häufigkeit von FLT3-TKD-Mutationen bei 6 % (5 bis 8 %).

Tabelle 3-7: Prävalenz von FLT3-Mutationen

Publikation	ITD	TKD
Kayser und Levis. 2016 (7)	20 %	6–8 %
Cuervo-Sierra et al. 2016 (45)	20,3 %	k. A.
Blau et al. 2013 (46)	23 %	k. A.
Li et al. 2012 (47)	18,7 %	5,1 %
Govedarovic et al. 2011 (48)	44,7 %	k. A.
Wang et al. 2010 (49)	15,8 %	k. A.
Ahmad et al. 2010 (50)	19,1 %	k. A.
Krum et al. 2009 (51)	25 %	k. A.
Moreno et al. 2003 (52)	15,4 %	k. A.
Kuchenbauer et al. 2005 (53)	k. A.	6 %
k. A.: keine Angabe		

### Eignung für Kombination mit Standardchemotherapie

Da Midostaurin außerdem in Kombination mit Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin eingesetzt wird, fallen nur Patienten in die Zielpopulation, die für eine entsprechende Chemotherapie in Frage kommen. Die behandlungsbedingte Mortalität wird vor allem bei Therapieentscheidungen für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren relevant. Gemäß den aktuellen Empfehlungen des ELN ist aber entgegen früherer Empfehlungen das Alter alleine nicht ausschlaggebend. Vielmehr sind Performance-Status und Komorbiditäten zu berücksichtigen (8). Dies bedeutet, dass auch ältere Patienten durchaus für eine Standardchemotherapie in Frage kommen, sofern der Gesundheitszustand dies zulässt.

Vereinfachend wird für die Ermittlung der Patientenzahlen angenommen, dass alle Patienten unter 65 Jahren für eine Standardchemotherapie in Frage kommen, auch wenn dies hier in einzelnen Fällen aufgrund des Gesundheitszustands nicht möglich ist. Von den vom ZfKD ermittelten 2.731 erwachsenen Neuerkrankten für das Jahr 2009 (unterer Wert der Spanne zur Ermittlung der Patientenzahlen) sind 981 unter 65 Jahre alt, also 35,9 %. Auf Basis der Analyse des Kompetenznetzes Leukämie ergibt sich ein Anteil der Patienten unter 65 Jahren von 38,2 % (1.374 von 3.597). Im Mittel sind damit 37 % der erwachsenen AML-Patienten unter 65 Jahre alt.

Für Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber wird keine generelle Eignung zur Standardchemotherapie angenommen. Die früheren Empfehlungen der ELN führten die Standardchemotherapie bei älteren Patienten bis 74 Jahre als sinnvolle Option, wenn deren ECOG-Status unter 2 lag (23). Da auch die neuen Empfehlungen die Berücksichtigung des Performance-Status hervorheben, wird in Anlehnung an frühere Empfehlungen des ELN davon ausgegangen, dass Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren für eine Standardchemotherapie geeignet sind, sofern der ECOG-Status unter 2 liegt. Der Anteil der Patienten in diesem Alterssegment beträgt gemäß ZfKD 27,6 % (755 von 2.731). Auf Basis der Daten des Kompetenznetzes Leukämie ergibt sich ein Anteil von 29,4 % (1.058 von 3.597 Patienten). Im Mittel sind damit 29 % der Patienten 65 bis 74 Jahre alt. Der Anteil dieser

Patienten, deren ECOG-Status unter 2 liegt, lässt sich aus verschiedenen, größtenteils retrospektiven Datenerhebungen ermitteln (Tabelle 3-8). Im Durchschnitt beträgt dieser Anteil 63 % (Spanne 24 bis 79 %).

Für Patienten über 74 Jahren ist davon auszugehen, dass vermehrt Komorbiditäten hinzukommen und eine Berücksichtigung ausschließlich des ECOG-Status zu kurz greift. Die Beurteilung der Komorbiditäten ist eine Einzelfallentscheidung, eine generelle Kategorisierung akzeptabler und nicht akzeptabler Komorbiditäten ist nicht möglich. Um den Anteil der Patienten abzuschätzen, die auch trotz eines Alters von über 74 Jahren für die Standardchemotherapie geeignet sind, erfolgte eine unsystematische Literaturrecherche. Es konnten zwei Quellen mit relevanten Angaben gefunden werden. Gemäß Colovic et al. erhielten 2,2 % der Patienten über 75 Jahren eine intensive Chemotherapie (54). Bei Kim et al. lag der Anteil bei 16,4 % (55). Im Mittel ergibt sich daraus ein Anteil von 9,3 %. Zwar zeigen die beiden Quellen sehr unterschiedliche Werte. Die Angaben sind mit hoher Unsicherheit behaftet. Mangels anderer verlässlicher Quellen wird der Mittelwert daraus jedoch zur weiteren Berechnung verwendet. Der Anteil der Patienten in diesem Alterssegment liegt gemäß ZfKD bei 34,2 % (935 von 2.731). Auf Basis der Daten des Kompetenznetzes Leukämie ergibt sich ein Anteil von 32,4 % (1.164 von 3.597). Im Mittel sind damit 33 % der Patienten über 74 Jahre alt.

Tabelle 3-8: ECOG-Status bei älteren Patienten

Publikation	Alter der Patienten	Patienten mit ECOG <2
Colovic et al. 2012 (54)	≥65 Jahre	24,3 %
Sherman et al. 2013 (56)	≥65 Jahre	79,3 %
Yoon et al. 2013 (57)	≥60 Jahre	61,4 %
Klepin et al. 2013 (58)	≥60 Jahre	78,4 %
Kim et al. 2014 (55)	≥60 Jahre	71,9 %

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Es gibt keine Hinweise, dass sich hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren wesentliche Änderungen ergeben. Betrachtet man die Daten des ZfKD von 2009 bis 2013, also ab dem Zeitpunkt, zu dem die Landesregister flächendeckend etabliert waren, so zeichnet sich in Bezug auf die Inzidenz kein Trend einer bestimmten Entwicklung ab. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Inzidenz in den kommenden Jahren innerhalb der bisher beobachteten Spanne von 2.731 bis 3.597 neuen Fällen (Alter 15 Jahre und darüber) pro Jahr bewegt. Die Prävalenz wird nur für die Gesamtheit der Leukämiefälle bis zum Jahr 2013 berichtet. Hier zeigt sich eine zunehmende Tendenz von 34.986 Fällen im Jahr 2009 auf 36.058 im Jahr 2013. Unter der Annahme, dass ungefähr 25 % davon AML-Fälle sind, ist die

Fünfjahresprävalenz für AML innerhalb von fünf Jahren von 8.747 auf 9.015 Fälle um 268 Fälle gestiegen. Die Differenz bewegt sich damit innerhalb der Spanne, die für die Inzidenz angenommen wird. Von einem nennenswerten Anstieg der Fünfjahresprävalenz über die nächsten fünf Jahre wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 3-9: Entwicklung der Inzidenz

Jahr	Inzidenz (Alter $\geq 15$ Jahre)
2009	2.731 <sup>a</sup>
2010	2.811 <sup>a</sup>
2011	2.831 <sup>a</sup>
2012	2.750 <sup>a</sup>
2013	2.761
(...)	
2017	2.731 bis 3.597 <sup>b</sup>
2018	2.731 bis 3.597 <sup>b</sup>
2019	2.731 bis 3.597 <sup>b</sup>
2020	2.731 bis 3.597 <sup>b</sup>
2021	2.731 bis 3.597 <sup>b</sup>
2022	2.731 bis 3.597 <sup>b</sup>
a: Gemäß Datenbankabfrage ZfKD.	
b: Annahme auf Basis der Werte von 2009 bis 2013 gemäß Datenbankabfrage ZfKD und der Schätzung des Kompetenznetzes Leukämie.	

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Midostaurin	517 [Min 446; Max 588]	448 [Min 384; Max 506]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Midostaurin ist zugelassen in Kombination mit Induktions- und Konsolidierungstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin und als anschließende Erhaltungstherapie für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation. Relevant für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sind damit die Angaben zur Inzidenz, da zum einen nur neu diagnostizierte Patienten infrage kommen, zum anderen die Behandlungsdauer auch begrenzt ist.

Die Anwendung von Midostaurin beschränkt sich auf erwachsene Patienten. Näherungsweise werden die Altersgruppen ab 15 Jahren aus der Datenbank des ZfKD und aus der Schätzung des Kompetenznetzes Leukämie als Basis verwendet (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Inzidenzen liegen demnach im Bereich von 2.731 bis 3.597 Fällen (Mittel: 3.164). Um für eine Behandlung mit Midostaurin infrage zu kommen, muss eine FLT3-Mutation vorliegen. Wie beschrieben, liegen die Häufigkeiten bei 22 % für eine FLT3-ITD-Mutation und bei 6 % für eine FLT3-TKD-Mutation. Daraus ergibt sich im Mittel eine Patientenzahl von 696 bzw. 190. Da Midostaurin in Kombination mit einer Standardchemotherapie angewendet wird, können nur Patienten mit Midostaurin behandelt werden, die auch für ein entsprechendes Chemotherapie-Schema geeignet sind. Wie unter Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wird dies uneingeschränkt für Patienten unter 65 Jahren angenommen. Dies sind 37 % der erwachsenen AML-Patienten. Für Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren wird angenommen, dass eine Standardchemotherapie angewendet werden kann, sofern der ECOG-Status unter 2 liegt. Rund 29 % der erwachsenen AML-Patienten sind zwischen 65 und 74 Jahre alt. Davon haben 63 % einen ECOG-Status von unter 2 (siehe Abschnitt 3.2.3). Weiter ist in Abschnitt 3.2.3 ausgeführt, dass im Mittel 9,3 % der Patienten ab 75 Jahre eine Standardchemotherapie erhalten. Etwa 33 % der AML-Patienten sind 75 Jahre alt oder älter.

Für eine Standardchemotherapie und damit auch für die Anwendung von Midostaurin kommen demnach im Mittel 517 Patienten pro Jahr in Frage. Die Herleitung der Größe der Zielpopulation ist in Tabelle 3-11 zusammengefasst.

Tabelle 3-11: Herleitung der Größe der Zielpopulation

Eigenschaften	Annahmen	Mittel	Minimum	Maximum	Quelle
<b>Neu diagnostizierte AML-Fälle pro Jahr</b>					
Erwachsene	≥15 Jahre	3.164	2.731	3.597	(43, 44)
<b>Vorliegen einer FLT3-Mutation</b>					
FLT3-ITD	22 % <sup>a</sup>	696	601	791	(7, 45-52)
FLT3-TKD	6 % <sup>a</sup>	190	164	216	(7, 47, 53)
	Summe	886	765	1.007	
<b>Eignung für Standardchemotherapie</b>					
Alter <65 Jahren	37 % <sup>a</sup>	328	283	373	(43, 44)
Alter 65 bis 74 Jahre und ECOG <2	29 % <sup>a</sup> , davon 63 % <sup>a</sup>	162	140	184	(43, 44) (54-58)
Alter >74 Jahre und Standardchemotherapie	33 % <sup>a</sup> , davon 9,3 % <sup>a</sup>	27	23	31	(43, 44) (54, 55)
	Summe	517	446	588	
<b>Zielpopulation für eine Behandlung mit Midostaurin (pro Jahr)</b>					
Erwachsene neu diagnostizierte AML- Patienten mit FLT3- Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind	-	517	446	588	-
a: Um alle gefundenen Angaben gleichermaßen zu berücksichtigen, wurde mit dem Mittelwert aus allen Quellen weiter gerechnet.					

Der Anteil der Patienten in der GKV ergibt sich aus den aktuellen Versichertenzahlen der GKV (70,7 Mio. Versicherte) und den aktuellen Bevölkerungszahlen (82,2 Mio. Einwohner) im Bezugsjahr 2015 und liegt bei 86,0 % (59, 60). Damit sind im Mittel 448 Patienten der Zielpopulation GKV-versichert (Spanne: 384 bis 506).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.	erheblich	448 [Min 384; Max 506]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.5 beschrieben.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Informationen, die für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 herangezogen wurden, stammen aus Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbüchern und Fachinformationen zu Arzneimitteln. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten nicht systematisch. Weiterhin wurden öffentliche Berichte und Datenbanken des Robert-Koch-Instituts, des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamts herangezogen. Die Recherchen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Moduls als Handsuchen durchgeführt. Daten zu Suchzeitpunkten wurden nicht dokumentiert. Der letzte Zugriff auf die Daten erfolgte am 12. August 2017 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut, Bundesministerium für Gesundheit und Statistisches Bundesamt).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015. Abrufbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid 2015/krebs in deutschland 2015.pdf? blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile).
2. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. Blood Cancer J. 2016;6(7):e441.
3. 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>.
4. 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.
5. Naoe T, Kiyoi H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. Int J Hematol. 2013;97(2):165-74.
6. 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.
7. Kayser S, Levis MJ. FLT3 tyrosine kinase inhibitors in acute myeloid leukemia: clinical implications and limitations. Leuk Lymphoma. 2014;55(2):243-55.
8. 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.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.



10. Ostgard LS, Kjeldsen E, Holm MS, Brown Pde N, Pedersen BB, Bendix K, Johansen P, Kristensen JS, Norgaard JM. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *European journal of haematology*. 2010;85(3):217-26.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology*. 1976;33(4):451-8.
12. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985;103(4):620-5.
13. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, Linch DC, Medical Research Council Adult Leukaemia Working P. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008;111(5):2776-84.
14. Marcucci G, Haferlach T, Dohner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):475-86.
15. Schellongowski P, Staudinger T. Leukostase und Tumorlyse. *Der Internist*. 2013;54(9):1051-60.
16. Kompetenznetz Leukämien. Akute myeloische Leukämie (AML). 2016 [Zuletzt aktualisiert 05.01.2016; abgerufen am 26.10.2016]; Abrufbar unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/aml/>.
17. Howell DA, Smith AG, Jack A, Patmore R, Macleod U, Mironska E, Roman E. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *BMC hematology*. 2013;13(1):9.
18. Southam CM, Craver LF, Dargeon HW, Burchenal JH. A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer*. 1951;4(1):39-59.
19. Cancer and Leukemia Group B, Farag SS, Archer KJ, Mrozek K, Ruppert AS, Carroll AJ, Vardiman JW, Pettenati MJ, Baer MR, Qumsiyeh MB, Koduru PR, Ning Y, Mayer RJ, Stone RM, Larson RA, Bloomfield CD. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood*. 2006;108(1):63-73.
20. Rollig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(21):3246-52.
21. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, Kantarjian HM, Estey E. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009;113(1):28-36.
22. Novartis. Fachinformation Rydapt. Stand: September 2017. 2017.
23. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Lowenberg B, Bloomfield CD, European L. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2017. 2017. Abrufbar unter: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

25. 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.
26. 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.
27. Dohner K, Paschka P, Dohner H. [Acute myeloid leukemia]. *Internist (Berl).* 2015;56(4):354-63. Akute myeloische Leukämie.
28. Cell Pharm. Fachinformation ARA-cell. Stand: Mai 2015. 2015.
29. Pfizer. Fachinformation Daunoblastin. Stand: Juni 2016. 2016.
30. MEDA Pharma. Fachinformation Ceplene. Stand: Juni 2015. 2015.
31. Pfizer. Fachinformation Zavedos. Stand: Juni 2016. 2016.
32. Baxter Oncology. Fachinformation Onkotrone. Stand: Januar 2015. 2015.
33. aspen. Fachinformation Thioguanin-Aspen. Stand: Mai 2017. 2017.
34. 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>.
35. Celgene. Fachinformation Vidaza. Stand: Mai 2017. 2017.
36. Janssen. Fachinformation Dacogen. Stand: Oktober 2016. 2016.
37. ribosepharm. Fachinformation Riboposid. Stand: Februar 2017. 2017.
38. Schiller GJ. Evolving treatment strategies in patients with high-risk acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(11):2438-48.
39. DeZern AE, Sung A, Kim S, Smith BD, Karp JE, Gore SD, Jones RJ, Fuchs E, Luznik L, McDevitt M, Levis M. Role of allogeneic transplantation for FLT3/ITD acute myeloid leukemia: outcomes from 133 consecutive newly diagnosed patients from a single institution. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(9):1404-9.
40. Brunet S, Martino R, Sierra J. Hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia with internal tandem duplication of FLT3 gene (FLT3/ITD). *Curr Opin Oncol.* 2013;25(2):195-204.
41. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, Kobbe G, Casper J, Ringhoffer M, Held G, Brossart P, Lubbert M, Salih HR, Kindler T, Horst HA, Wulf G, Nachbaur D, Gotze K, Lamparter A, Paschka P, Gaidzik VI, Teleanu V, Spath D, Benner A, Krauter J, Ganser A, Dohner H, Dohner K, German-Austrian AMLSG. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood.* 2014;124(23):3441-9.
42. Brunet S, Labopin M, Esteve J, Cornelissen J, Socie G, Iori AP, Verdonck LF, Volin L, Gratwohl A, Sierra J, Mohty M, Rocha V. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):735-41.
43. Krebsregisterdaten des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut - Datenbankabfrage zur AML [Online-Datenbank]. 2016 [Abgerufen am 12.08.2017]. Abrufbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
44. Kompetenznetz Leukämien. Häufigkeit von Leukämien in Deutschland. 2015 [Zuletzt aktualisiert 05.10.2015; abgerufen am 24.10.2016]; Abrufbar unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/>.

45. Cuervo-Sierra J, Jaime-Perez JC, Martinez-Hernandez RA, Garcia-Sepulveda RD, Sanchez-Cardenas M, Gomez-Almaguer D, Ortiz-Lopez R, Villarreal-Villarreal CD, Ruiz-Arguelles GJ, Ruiz-Delgado G, Lutz-Presno J, Garcés-Eisele J, Ignacio-Ibarra G, Mucino-Hernandez G, Arana-Trejo RM, Jimenez-Mejia AM, Vasquez-Palacio G. Prevalence and Clinical Significance of FLT3 Mutation Status in Acute Myeloid Leukemia Patients: A Multicenter Study. *Arch Med Res.* 2016;47(3):172-9.
46. Blau O, Berenstein R, Sindram A, Blau IW. Molecular analysis of different FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(1):145-52.
47. Li W, Zhang L, Huang L, Mi Y, Wang J. Meta-analysis for the potential application of FLT3-TKD mutations as prognostic indicator in non-promyelocytic AML. *Leuk Res.* 2012;36(2):186-91.
48. Govedarovic N, Marjanovic G. Frequency and prognostic impact of FLT3/ITD mutation in patients with acute myeloid leukaemia. *J BUON.* 2011;16(1):108-11.
49. Wang W, Wang XQ, Xu XP, Lin GW. Prevalence and prognostic significance of FLT3 gene mutations in patients with acute leukaemia: analysis of patients from the Shanghai Leukaemia Co-operative Group. *J Int Med Res.* 2010;38(2):432-42.
50. Ahmad F, Mandava S, Das BR. Analysis of FLT3-ITD and FLT3-Asp835 mutations in de novo acute myeloid leukemia: evaluation of incidence, distribution pattern, correlation with cytogenetics and characterization of internal tandem duplication from Indian population. *Cancer Invest.* 2010;28(1):63-73.
51. Krum EA, Yamamoto M, Chauffaille Mde L. Prevalence of FMS-like tyrosine kinase 3/internal tandem duplication (FLT3/ITD+) in de novo acute myeloid leukemia patients categorized according to cytogenetic risk. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(1):23-7.
52. Moreno I, Martin G, Bolufer P, Barragan E, Rueda E, Roman J, Fernandez P, Leon P, Mena A, Cervera J, Torres A, Sanz MA. Incidence and prognostic value of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations in acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2003;88(1):19-24.
53. Kuchenbauer F, Kern W, Schoch C, Kohlmann A, Hiddemann W, Haferlach T, Schnittger S. Detailed analysis of FLT3 expression levels in acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2005;90(12):1617-25.
54. Colovic M, Colovic N, Radojkovic M, Stanisavljevic D, Kraguljac N, Jankovic G, Tomin D, Suvajdzic N, Vidovic A, Atkinson HD. Induction chemotherapy versus palliative treatment for acute myeloid leukemia in a consecutive cohort of elderly patients. *Ann Hematol.* 2012;91(9):1363-70.
55. Kim SJ, Cheong JW, Kim DY, Lee JH, Lee KH, Kim YK, Kim HJ, Song IC, Jo DY, Lee JO, Bang SM, Park J, Lee JH, Lee WS, Joo YD, Maeng CH, Yoon HJ, Lee NR, Kwak JY, Kim KH, Won JH, Han BR, Zang DY, Moon JH, Sohn SK, Bae SH, Ryoo HM, Kim SY, Lee MH, Min YH, Korean Society of Hematology AMLMDSWP. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol.* 2014;100(2):141-51.
56. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, Deangelo DJ, Abel GA, Steensma D, Wadleigh M, Stone RM, Driver JA. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leuk Res.* 2013;37(9):998-1003.
57. Yoon JH, Cho BS, Kim HJ, Kim JH, Shin SH, Yahng SA, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Kim DW, Lee JW, Min WS, Park CW. Outcomes of elderly de novo acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status. *Am J Hematol.* 2013;88(12):1074-81.

58. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, Ellis LR, Powell BL. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2013;121(21):4287-94.

59. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2017 [Zuletzt aktualisiert Juli 2017; abgerufen am 26.07.2017]; Abrufbar unter:

[www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juli\\_2017.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf).

60. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2017 [Zuletzt aktualisiert 2017; abgerufen am 26.07.2017]; Abrufbar unter: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/\\_lrbev01.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_lrbev01.html).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass*

*unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standard-chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind	Zyklisch; orale Gabe, zweimal täglich 2 Kapseln zu 25 mg an Tag 8 bis 21 in der Induktion je Zyklus; Tagesdosis 100 mg	<b>Induktion:</b> 1 bis 2 Zyklen <sup>a</sup>	je 14 Tage
		Zyklisch; orale Gabe, zweimal täglich 2 Kapseln zu 25 mg an Tag 8 bis 21 in der Konsolidierung je Zyklus; Tagesdosis 100 mg	<b>Konsolidierung:</b> bis zu 4 Zyklen <sup>b</sup>	je 14 Tage
		Zyklisch; orale Gabe, zweimal täglich 2 Kapseln zu 25 mg an Tag 1 bis 28 in der Erhaltung je Zyklus; Tagesdosis 100 mg	<b>Erhaltung:</b> bis zu 12 Zyklen <sup>c</sup>	je 28 Tage

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: In der RATIFY-Studie dauerte ein Induktionszyklus 21 Tage (Daunorubicin an den Tagen 1 bis 3, Cytarabin an den Tagen 1 bis 7, Midostaurin oder Placebo an den Tagen 8 bis 21); ein neuer Zyklus wurde frühestens drei Tage nach der letzten Midostaurin- bzw. Placebogabe begonnen.

b: In der RATIFY-Studie dauerte ein Konsolidierungszyklus 21 Tage (hochdosiertes Cytarabin an den Tagen 1, 3 und 5; Midostaurin oder Placebo an den Tagen 8 bis 21); ein neuer Zyklus wurde erst nach ausreichender Regenerationszeit begonnen (frühestens vier Wochen nach Beginn des vorherigen Zyklus und innerhalb von zwei Wochen nach hämatologischer Regeneration).

c: In der Erhaltungsphase der RATIFY-Studie wurde Midostaurin bzw. Placebo in bis zu zwölf Zyklen zu je 28 Tagen kontinuierlich eingenommen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Midostaurin ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation. Zulassungsgemäß wird es angewendet in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und hochdosiertem Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend

bei Patienten mit kompletter Remission als Monotherapie in der Erhaltungsphase (1). Die empfohlene Dosis laut Fachinformation beträgt 50 mg zweimal täglich. In dieser Dosis wird es an den Tagen 8 bis 21 der Induktions- und Konsolidierungszyklen oral eingenommen. Anschließend kann es jeden Tag als Monotherapie in der gleichen Dosis zur Erhaltung bis zum Rezidiv, maximal aber über einen Zeitraum von bis zu zwölf Zyklen zu je 28 Tagen, gegeben werden. Die Zahl der Induktions- bzw. Konsolidierungszyklen ist in der Fachinformation nicht festgelegt. Zur weiteren Berechnung wird das Therapieschema der **RATIFY**-Studie herangezogen. Dort umfasste die Induktionsphase ein bis zwei Zyklen und die Konsolidierungsphase bis zu vier Zyklen. Ein neuer Zyklus in der Induktions- bzw. Konsolidierungsphase wurde erst nach ausreichend Regenerationszeit begonnen. Diese betrug mindestens drei Tage in der Induktionsphase. In der Konsolidierungsphase konnte frühestens vier Wochen nach Beginn des vorherigen Zyklus mit einem neuen Zyklus begonnen werden. Die Regenerationszeit betrug demnach mindestens sieben Tage. Spätestens zwei Wochen nach hämatologischer Erholung musste in der Konsolidierungsphase mit dem Folgezyklus begonnen werden.

Die Anzahl der Behandlungen und der Behandlungstage wird für die einzelnen Therapiephasen getrennt angegeben. Es wird eine Spanne berücksichtigt, die sich aus der niedrigsten und höchsten Anzahl an Zyklen pro Phase ergibt.

Angaben zum Behandlungsmodus einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht festgelegt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Je Behandlungsjahr			
<i>Erstes Behandlungsjahr – stationär</i>			
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind	Orale Gabe, zweimal täglich 2 Kapseln zu 25 mg an Tag 8 bis 21 je Zyklus in der <b>Induktion<sup>a</sup></b> ; 1 bis 2 Zyklen	1 – 2 x je 14 Tage 14 – 28 Tage
		Orale Gabe, zweimal täglich 2 Kapseln zu 25 mg an Tag 8 bis 21 je Zyklus in der <b>Konsolidierung<sup>a</sup></b> ; maximal 4 Zyklen	1 – 4 x je 14 Tage: 14 – 56 Tage
Erstes Behandlungsjahr – ambulant			
		Orale Gabe, zweimal täglich 2 Kapseln zu 25 mg an Tag 1 bis 28 je Zyklus in der <b>Erhaltung<sup>b</sup></b> ; maximal 12 Zyklen	1 – 10 x je 28 Tage: <sup>c</sup> 28 – 280 Tage
Zweites Behandlungsjahr – ambulant			
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind	Orale Gabe, zweimal täglich 2 Kapseln zu 25 mg an Tag 1 bis 28 je Zyklus in der <b>Erhaltung<sup>b</sup></b> ; maximal 12 Zyklen	0 – 6 x je 28 Tage: <sup>c</sup> 0 – 168 Tage



Gesamte Behandlungsdauer			
<i>Stationäre Behandlung</i>			
<i>Midostaurin</i>	<i>Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind</i>	<i>Orale Gabe, zweimal täglich 2 Kapseln zu 25 mg an Tag 8 bis 21 je Zyklus in der <b>Induktion</b><sup>a</sup>; 1 bis 2 Zyklen</i>	<i>1 – 2 x je 14 Tage: 14 – 28 Tage</i>
		<i>Orale Gabe, zweimal täglich 2 Kapseln zu 25 mg an Tag 8 bis 21 je Zyklus in der <b>Konsolidierung</b><sup>a</sup>; maximal 4 Zyklen</i>	<i>1 – 4 x je 14 Tage: 14 – 56 Tage</i>
<i>Ambulante Behandlung</i>			
		<i>Orale Gabe, zweimal täglich 2 Kapseln zu 25 mg an Tag 1 bis 28 je Zyklus in der <b>Erhaltung</b><sup>b</sup>; maximal 12 Zyklen</i>	<i>1 – 12 x je 28 Tage: 28 – 336 Tage</i>
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Induktions- bzw. Konsolidierungsphase erfolgt erwartungsgemäß im stationären Bereich. Daraus anfallende Kosten gehen nicht zu Lasten der GKV.</p> <p>b: In der Zulassungsstudie RATIFY erhielt nur etwa ein Drittel der Patienten eine Erhaltungstherapie.</p> <p>c: Falls in der Induktions- bzw. Konsolidierungsphase jeweils nur ein Zyklus durchlaufen wird, können bis zu zehn Erhaltungszyklen in das erste Behandlungsjahr fallen. Weitere zwei Erhaltungszyklen entfallen dann auf das Folgejahr. Wird die maximale Anzahl an Behandlungszyklen in der Induktion (zwei Zyklen) und Konsolidierung (vier Zyklen) durchlaufen, entfallen maximal sechs Erhaltungszyklen auf das erste Behandlungsjahr und weitere sechs Erhaltungszyklen auf das zweite Behandlungsjahr.</p>			

Die Behandlung mit Midostaurin umfasst die Gabe in der Induktions- und Konsolidierungsphase zusätzlich zur Standardchemotherapie und in der Erhaltungsphase als Monotherapie. Die Anzahl der Therapiezyklen je Phase unterscheidet sich dabei patientenindividuell. Wird Midostaurin in jeder Therapiephase eingesetzt, umfasst die Behandlungsdauer mindestens drei Zyklen (ein Zyklus je Phase) und maximal 18 Zyklen. Die Behandlung kann sich daher über bis zu eineinhalb Jahre erstrecken, wobei hierbei Regenerationspausen zwischen den einzelnen Zyklen der Induktions- bzw. Konsolidierungsphase nur bedingt berücksichtigt werden. Zur Vereinfachung wird angenommen, dass genau vier Wochen nach Beginn des vorherigen Zyklus mit dem Folgezyklus begonnen wird, die Regenerationspausen also immer sieben Tage dauern. Gegebenenfalls kann die Pause zwischen zwei Zyklen in der Induktionsphase auch kürzer bzw. länger ausfallen: Die Vorgabe lautete in der **RATIFY**-Studie, dass mindestens drei Tage

zwischen der letzten Gabe von Midostaurin des ersten Zyklus und dem Beginn des neuen Zyklus liegen müssen. In der Konsolidierungsphase können die Regenerationspausen auch länger als sieben Tage dauern. Ein Folgezyklus durfte frühestens vier Wochen nach Beginn des vorherigen Zyklus begonnen werden, spätestens aber innerhalb von zwei Wochen nach hämatologischer Regeneration.

Falls in der Induktions- bzw. Konsolidierungsphase jeweils nur ein Zyklus durchlaufen wird, können bis zu zehn Erhaltungszyklen in das erste Behandlungsjahr fallen. Bis zu zwei weitere Erhaltungszyklen entfallen dann auf das Folgejahr. Wird die maximale Anzahl an Behandlungszyklen in der Induktion (zwei Zyklen) und Konsolidierung (vier Zyklen) durchlaufen, entfallen noch maximal sechs Erhaltungszyklen auf das erste Behandlungsjahr und maximal weitere sechs Erhaltungszyklen auf das zweite Behandlungsjahr. Je nach Dauer der Regenerationsphasen kann sich die Phase der Erhaltungstherapie auch weiter in das zweite Behandlungsjahr verschieben. Die Induktions- bzw. Konsolidierungsphase erfolgt erwartungsgemäß im stationären Bereich. Daraus anfallende Kosten gehen nicht zu Lasten der GKV. Lediglich die Erhaltungstherapie erfolgt ambulant und ist damit GKV-relevant.

Angaben zu den Behandlungstagen mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (s. Abschnitt 3.1.1).

### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Je Behandlungsjahr				
<i>Erstes Behandlungsjahr – stationär</i>				
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind	Induktion 14 – 28 Tage	50 mg, zweimal täglich	14 – 28 Tagesdosen zu 100 mg (1.400 – 2.800 mg)
		Konsolidierung 14 – 56 Tage	50 mg, zweimal täglich	14 – 56 Tagesdosen zu 100 mg (1.400 – 5.600 mg)
Erstes Behandlungsjahr – ambulant				
		Erhaltung <sup>a</sup> 28 – 280 Tage	50 mg, zweimal täglich	28 – 280 Tagesdosen zu 100 mg (2.800 – 28.000 mg)
Zweites Behandlungsjahr – ambulant				
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind	Erhaltung <sup>a</sup> 0 – 168 Tage	50 mg, zweimal täglich	0 – 168 Tagesdosen zu 100 mg (0 – 16.800 mg)

Gesamte Behandlungsdauer				
<i>Stationäre Behandlung</i>				
<i>Midostaurin</i>	<i>Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind</i>	<i>Induktion 14 – 28 Tage</i>	<i>50 mg, zweimal täglich</i>	<i>14 – 28 Tagesdosen zu 100 mg (1.400 – 2.800 mg)</i>
		<i>Konsolidierung 14 – 56 Tage</i>	<i>50 mg, zweimal täglich</i>	<i>14 – 56 Tagesdosen zu 100 mg (1.400 – 5.600 mg)</i>
<i>Ambulante Behandlung</i>				
		<i>Erhaltung<sup>a</sup> 28 – 336 Tage</i>	<i>50 mg, zweimal täglich</i>	<i>28 – 336 Tagesdosen zu 100 mg (2.800 – 33.600 mg)</i>
a: Die Induktions- bzw. Konsolidierungsphase erfolgt erwartungsgemäß im stationären Bereich. Daraus anfallende Kosten gehen nicht zu Lasten der GKV.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Für Midostaurin ist keine definierte Tagesdosis (DDD) etabliert, da sich die Dosierungen je nach Anwendungsgebiet stark unterscheiden (1). In der hier relevanten Indikation wird es gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 50 mg zweimal täglich angewendet (2). Daraus ergibt sich eine Tagesdosis von 100 mg. Der Durchschnittsverbrauch für die gesamte Behandlungsdauer bzw. für das erste und zweite Behandlungsjahr ergibt sich aus den in Tabelle 3-14 ermittelten Behandlungstagen pro Patient und der relevanten Tagesdosis von 100 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Midostaurin (Rydapt®)	25 mg Weichkapsel Bündelpackung zu 112 Stück (4 Packungen zu 28 Weichkapseln) 21.569,84	20.339,48

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Midostaurin (Rydapt®) ist in einer Packungsgröße zu 112 Weichkapseln verfügbar. Zum 1. Oktober 2017 beträgt der Apothekenabgabepreis 21.569,84 Euro pro Packung (3). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte verstehen sich abzüglich der nach §§ 130, 130a SGB V zu gewährenden Rabatte. Diese umfassen derzeit den gesetzlichen Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 Euro auf den Apothekenabgabepreis und den gesetzlichen Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises in Euro. Nach Abzug der Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 20.339,48 Euro pro Packung. Bei einer Tagesdosis von 100 mg betragen die Tagestherapiekosten damit 726,41 Euro.

Angaben zu den Kosten einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Je Behandlungsjahr</b>				
<i>Erstes Behandlungsjahr – stationär</i>				
<i>Midostaurin</i>	<i>Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind</i>	<i>Verordnung von Antiemetika</i>	<i>Induktion: 14 Tage je Zyklus</i>	<i>Induktion: 14 – 28 Tage</i>
		<i>Verordnung von Antiemetika</i>	<i>Konsolidierung: 14 Tage je Zyklus</i>	<i>Konsolidierung: 14 – 56 Tage</i>
<i>Erstes Behandlungsjahr – ambulant</i>				
		<i>Verordnung von Antiemetika</i>	<i>Erhaltung: 28 Tage je Zyklus</i>	<i>Erhaltung: 28 – 280 Tage</i>
<i>Zweites Behandlungsjahr – ambulant</i>				
		<i>Verordnung von Antiemetika</i>	<i>Erhaltung: 28 Tage je Zyklus</i>	<i>Erhaltung: 0 – 168 Tage</i>
<b>Gesamte Behandlungsdauer</b>				
<i>Stationäre Behandlung</i>				
<i>Midostaurin</i>	<i>Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind</i>	<i>Verordnung von Antiemetika</i>	<i>Induktion: 14 Tage je Zyklus</i>	<i>Induktion: 14 – 28 Tage</i>
		<i>Verordnung von Antiemetika</i>	<i>Konsolidierung: 14 Tage je Zyklus</i>	<i>Konsolidierung: 14 – 56 Tage</i>
<i>Ambulante Behandlung</i>				
		<i>Verordnung von Antiemetika</i>	<i>Erhaltung: 28 Tage je Zyklus</i>	<i>Erhaltung: 28 – 336 Tage</i>

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen können Antiemetika gegeben werden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Maßnahme bei den meisten Patienten ergriffen wird. Die Gabe von Antiemetika stellt damit eine regelhafte zusätzliche Leistung dar. Sie soll nach lokaler medizinischer Praxis erfolgen. Zur Prophylaxe von akuter bzw. verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei geringem emetogenem Potenzial kommen insbesondere Metoclopramid oder ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist wie Ondansetron in Frage.

Aus der Fachinformation ergeben sich darüber hinaus keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen, die regelhaft bei Anwendung von Midostaurin anfallen und über die Routineversorgung von Patienten mit AML hinausgehen (2):

- Midostaurin wird in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit Hochdosis-Cytarabin zur Konsolidierung angewendet. Dabei erfolgt die Gabe sequenziell: Midostaurin wird an den Tagen 8 bis 21 nach Gabe von Daunorubicin und Cytarabin bzw. von Hochdosis-Cytarabin verabreicht. Die Induktions- und Konsolidierungsbehandlung mit Daunorubicin und Cytarabin bzw. mit Hochdosis-Cytarabin muss laut den jeweiligen Fachinformationen im stationären Bereich erfolgen (4, 5). Die Kosten für diese Behandlung sind damit nicht GKV-relevant.
- Da Midostaurin nur bei AML-Patienten mit FLT3-Mutation angewendet wird, muss ein positiver Nachweis vorliegen. Die Testung auf eine FLT3-Mutation ist Teil der Routinediagnostik und erfolgt zur Risikoklassifizierung bei allen AML-Patienten. Es fallen damit durch die Anwendung von Midostaurin keine zusätzlichen Kosten an.
- Bei Patienten unter Midostaurin-Therapie sollte die Leukozytenzahl regelmäßig bestimmt werden und die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Beide Maßnahmen fallen in die Standardversorgung von AML-Patienten und werden daher in der Ermittlung der Jahrestherapiekosten von Midostaurin nicht berücksichtigt.
- Alle Patienten unter Midostaurin sollten außerdem auf pulmonale Symptome überwacht werden. In der Regel erfolgt die Überwachung anamnestisch und ggf. per Auskultation im Zuge der Routinekontrolle der Patienten. Dies ist durch die Fallpauschalen zur Routinekontrolle der Patienten abgedeckt. Lediglich im Verdachtsfall erfolgt eine weitere Abklärung durch apparative Methoden bzw. einen Lungenfacharzt. Es erfolgt also keine regelhafte Untersuchung, die zusätzliche Kosten zu Lasten der GKV verursacht. Die Überwachung auf pulmonale Symptome wird daher in der Ermittlung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.
- Patienten mit kardialen Risikofaktoren, mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder schweren Leberfunktionsstörungen sollen engmaschig und regelmäßig überwacht werden. Da diese Leistungen nur Patienten mit bestimmten Risikofaktoren betreffen



und keine regelhaften Zusatzleistungen darstellen, werden sie in der Ermittlung der Jahrestherapiekosten von Midostaurin nicht berücksichtigt.

Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen bei Anwendung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Antiemetika	Tagestherapiekosten: 0,36 bis 9,26

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Aus der Fachinformation ergibt sich einzig die Gabe von Antiemetika als regelhafte GKV-Leistung bei der AML-Therapie mit Midostaurin (2). Bei Substanzen mit geringem emetogenem Potenzial kommen insbesondere Metoclopramid oder 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten wie Ondansetron als Monotherapie in Frage.

Ondansetron wird zur Vorbeugung längerfristiger Übelkeit bis zu fünf Tage nach Chemotherapie in einer Dosierung von zweimal täglich 8 mg eingenommen (6). Diese Dosierung wird für die Berechnung der Tagestherapiekosten der zusätzlichen GKV-Leistungen zugrunde gelegt. Bei Verwendung der wirtschaftlichsten Packung (Tabelle 3-19) betragen die Tagestherapiekosten 9,26 Euro (zwei Tabletten pro Tag zu je 4,63 Euro).

Metoclopramid kann in Form von Tabletten, Retardkapseln oder als Lösung eingenommen werden. Die empfohlene Tagesdosierung beträgt bis zu dreimal täglich 10 mg (entspricht dreimal täglich eine Tablette zu 10 mg, einmal täglich eine Retardkapsel zu 30 mg oder dreimal täglich 10 ml der Lösung) (7-9). Am wirtschaftlichsten ist die Anwendung der Retardkapseln zu 50 Stück (Tabelle 3-19). Hier betragen die Tagestherapiekosten 0,36 Euro (eine Retardkapsel pro Tag zu je 0,36 Euro).

Tabelle 3-19: Kosten für zusätzlich notwendige Arzneimittel (Stand: 1. Oktober 2017)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen Arzneimittel	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Tagestherapiekosten in Euro
Ondansetron	8 mg Filmtabletten Packung zu 30 Stück Festbetrag 151,73	138,83 <sup>a</sup>	9,26
Metoclopramid (Tabletten)	10 mg Tabletten Packung zu 100 Stück Festbetrag 15,55	13,42 <sup>a</sup>	0,40
Metoclopramid (Retardkapseln)	30 mg Retardkapseln Packung zu 50 Stück Festbetrag 20,63	18,10 <sup>a</sup>	0,36
Metoclopramid (Lösung)	1 mg/ml, Lösung zum Einnehmen Packung zu 100 ml Festbetrag 12,05	10,20 <sup>a</sup>	3,06

a: Für Ondansetron und Metoclopramid gelten Festbeträge. Die Kosten nach Abzug der Rabatte ergeben sich aus dem jeweiligen Festbetrag abzüglich des gesetzlichen Apothekenrabatts in Höhe von 1,77 Euro auf den Apothekenabgabepreis und des gesetzlichen Rabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b (sog. „Generikarabatt“) in Höhe von 10 %.

Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen bei Anwendung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

*Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Je Behandlungsjahr</b>				
<i>Erstes Behandlungsjahr – stationär</i>				
<i>Midostaurin</i>	<i>Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standard-chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind</i>	<i>Gabe von Antiemetika in der Induktionsphase, 14 – 28 Tage</i>	<i>Metoclopramid: 5,04 – 10,08 oder Ondansetron 129,64 – 259,28</i>	<i>2.257,92 – 116.157,44<sup>a</sup></i>
		<i>Gabe von Antiemetika in der Konsolidierungsphase, 14 – 56 Tage</i>	<i>Metoclopramid: 5,04 – 20,16 oder Ondansetron 129,64 – 518,56</i>	<i>2.257,92 – 232.314,88<sup>a</sup></i>
<b>Erstes Behandlungsjahr – ambulant</b>				
<i>Midostaurin</i>	<i>Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standard-chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind</i>	<i>Gabe von Antiemetika in der Erhaltungstherapie, 28 – 280 Tage</i>	<i>Metoclopramid: 10,08 – 100,80 oder Ondansetron 259,28 – 2.592,80</i>	<i>4.515,84 – 1.161.574,40<sup>a</sup></i>
<b>Zweites Behandlungsjahr – ambulant</b>				
<i>Midostaurin</i>	<i>Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standard-chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind</i>	<i>Gabe von Antiemetika in der Erhaltungstherapie, 0 – 168 Tage</i>	<i>Metoclopramid: 0 – 60,48 oder Ondansetron 0 – 1.555,68</i>	<i>0 – 696.944,64<sup>a</sup></i>

Gesamte Behandlungsdauer				
<i>Stationäre Behandlung</i>				
<i>Midostaurin</i>	<i>Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind</i>	<i>Gabe von Antiemetika in der Induktionsphase, 14 – 28 Tage</i>	<i>Metoclopramid: 5,04 – 10,08 oder Ondansetron 129,64 – 259,28</i>	<i>2.257,92 – 116.157,44<sup>a</sup></i>
		<i>Gabe von Antiemetika in der Konsolidierungsphase, 14 – 56 Tage</i>	<i>Metoclopramid: 5,04 – 20,16 oder Ondansetron 129,64 – 518,56</i>	<i>2.257,92 – 232.314,88<sup>a</sup></i>
<i>Ambulante Behandlung</i>				
<i>Midostaurin</i>	<i>Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind</i>	<i>Gabe von Antiemetika in der Erhaltungstherapie, 28 – 336 Tage</i>	<i>Metoclopramid: 10,08 – 120,96 oder Ondansetron 259,28 – 3.111,36</i>	<i>4.515,84 – 1.393.889,28<sup>a</sup></i>
<i>a: Die Berechnung der Spanne basiert auf einer Metoclopramid-Gabe für die minimalen Kosten und einer Ondansetron-Gabe für die maximalen Kosten.</i>				

Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen bei Anwendung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt wurde (siehe Abschnitt 3.1.1).

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten in der stationären Versorgung (nicht GKV-relevant) für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (stationär)	Jahrestherapiekosten insgesamt in Euro (stationär) <sup>a</sup>
<i>Stationäre Behandlung im ersten Behandlungsjahr</i>			
<i>Midostaurin</i>	<i>Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.</i>	<b>Induktionsphase</b>	
		<i>Arzneimittelkosten: 10.169,74 – 20.339,48</i>	<i>Arzneimittelkosten: 4.556.044,55 – 9.112.089,10</i>
		<i>Zusatzkosten: 5,04 – 259,28<sup>b</sup></i>	<i>Zusatzkosten: 2.257,92 – 116.157,44<sup>b</sup></i>
		<i>Summe: 30.524,35 – 20.598,76</i>	<i>Summe: 4.558.302,47 – 9.228.246,54</i>
<i>Midostaurin</i>	<i>Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.</i>	<b>Konsolidierungsphase</b>	
		<i>Arzneimittelkosten: 10.169,74 – 40.678,97</i>	<i>Arzneimittelkosten: 4.556.044,55 – 18.224.178,20</i>
		<i>Zusatzkosten: 5,04 – 518,56<sup>b</sup></i>	<i>Zusatzkosten: 2.257,92 – 232.314,88<sup>b</sup></i>
		<i>Summe: 10.174,78 – 41.197,53</i>	<i>Summe: 4.558.302,47 – 18.456.493,08</i>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Berechnung der Spanne basiert auf einer Metoclopramid-Gabe für die minimalen Kosten und einer Ondansetron-Gabe für die maximalen Kosten.</p>			

Pro Zyklus der Induktions- bzw. Konsolidierungsphase wird eine halbe Packung Midostaurin zu 112 Kapseln verbraucht (zweimal täglich zwei Kapseln für 14 Tage pro Zyklus). Die Kosten pro Zyklustag und Patient liegen bei 726,41 Euro für Midostaurin und bei 0,36 bis 9,26 Euro für die Gabe von Antiemetika. Die Gabe erfolgt erwartungsgemäß im stationären Bereich. Die Kosten der Behandlung gehen nicht zu Lasten der GKV.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Je Behandlungsjahr			
Erstes Behandlungsjahr – ambulant			
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.	Arzneimittelkosten: 20.339,48 – 203.394,85  Zusatzkosten: 10,08 – 2.592,80 <sup>b</sup>  Summe: 20.349,56 – 205.987,65	Arzneimittelkosten: 9.112.089,10 – 91.120.891,01  Zusatzkosten: 4.515,84 – 1.161.574,40 <sup>b</sup>  Summe: 9.116.604,94 – 92.282.465,41
Zweites Behandlungsjahr – ambulant			
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.	Arzneimittelkosten: 0 – 122.036,91  Zusatzkosten: 0 – 1.555,68 <sup>b</sup>  Summe: 0 – 123.592,59	Arzneimittelkosten: 0 – 54.672.534,60  Zusatzkosten: 0 – 696.944,64 <sup>b</sup>  Summe: 0 – 55.369.479,24
Gesamte Behandlungsdauer			
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.	Arzneimittelkosten: 20.339,48 – 244.073,82  Zusatzkosten: 10,08 – 3.111,36 <sup>b</sup>  Summe: 20.349,56 – 247.185,18	Arzneimittelkosten: 9.112.089,10 – 109.345.069,21  Zusatzkosten: 4.515,84 – 1.393.889,28 <sup>b</sup>  Summe: 9.116.604,94 – 110.738.958,49
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
b: Die Berechnung der Spanne basiert auf einer Metoclopramid-Gabe für die minimalen Kosten und einer Ondansetron-Gabe für die maximalen Kosten.			

Die Behandlungskosten liegen nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte pro Packung bei 20.339,48 Euro. Daraus ergeben sich Tagetherapiekosten pro Patient von

726,41 Euro. Zusatzkosten für die Verordnung von Antiemetika betragen 10,08 bis 3.111,36 Euro pro Patient.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Gegenanzeigen

Midostaurin darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der weiteren Bestandteile des Fertigarzneimittels. Außerdem wird die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen. Zum Anteil an Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe liegen keine Daten vor, dieser wird aber als gering eingeschätzt. Der Anteil an schwangeren Patientinnen wird aufgrund der Altersverteilung der Patientenpopulation ebenfalls als gering angesehen. Insgesamt wird der Anteil der Patienten, bei denen Midostaurin nicht angewendet werden darf oder sollte, auf weniger als 1 % geschätzt und in der Berechnung der Versorgungsanteile vernachlässigt.

#### Versorgungskontext

Die Leitlinie der DGHO empfiehlt grundsätzlich, AML-Patienten vorrangig in Therapiestudien zu behandeln (10). Es ist daher davon auszugehen, dass ein Teil der für die Behandlung mit Midostaurin in Frage kommenden Patienten in eine klinische Studie eingeschlossen wird. Die für eine Behandlung mit Midostaurin geeigneten Patienten haben insgesamt betrachtet eine ungünstige Prognose und einen hohen therapeutischen Bedarf für eine zusätzliche Behandlungsoption. Für Patienten mit FLT3-ITD-Mutation ist die Prognose besonders ungünstig, weswegen davon auszugehen ist, dass über 80 % dieser Patienten mit Midostaurin behandelt werden. Die Prognose bei Patienten mit FLT3-TKD-Mutation ist etwas besser, möglicherweise ist der Anteil der Patienten, die Midostaurin erhalten in dieser Gruppe daher etwas geringer. Für die weitere Berechnung wird er auf ungefähr 50 % geschätzt. Daraus ergibt sich ein Versorgungsanteil von etwa 75 % der für eine Behandlung mit Midostaurin geeigneten Patienten.

Weiter beeinflussen Komorbiditäten wie kardiale Vorerkrankungen oder schwere Nieren- bzw. Leberinsuffizienzen die Entscheidung für eine Therapie mit Midostaurin. Bei diesen Risikogruppen wird besondere Vorsicht bei der Anwendung empfohlen. Gegebenenfalls wird nach ärztlicher patientenindividueller Nutzen-Risiko-Bewertung von einer Behandlung abgesehen. Es ist unklar, bei wie vielen Patienten dies der Fall sein wird. Einer retrospektiven Erhebung bei AML-Patienten zufolge liegt der Anteil der Patienten mit kardialen oder renalen Komorbiditäten unabhängig vom Schweregrad bei 10 bis 20 %. Der Anteil der Patienten mit kardialen Komorbiditäten oder schweren Nieren- bzw. Leberinsuffizienzen dürfte weit unter 10 % liegen. Für die Herleitung der Versorgungsanteile wird angenommen, dass weniger als 5 % der Patienten schwere Komorbiditäten zeigen und wiederum nur bei einem Teil dieser Patienten von einer Behandlung abgesehen wird. Dieser Aspekt bleibt daher in den weiteren Berechnungen zum Versorgungsanteil unberücksichtigt.

### Patientenpräferenz

Für neu diagnostizierte AML-Patienten gibt es kaum Behandlungsalternativen. Wird ein Patient vom behandelnden Arzt als geeignet für eine Standardchemotherapie zur Induktion und Konsolidierung angesehen, ist davon auszugehen, dass in den meisten Fällen der ärztlichen Empfehlung gefolgt wird und die Therapie begonnen wird. Davon wird insbesondere vor dem Hintergrund des prinzipiell kurativen Ansatzes der AML-Behandlung ausgegangen. Der Anteil der Patienten, die eine Standardchemotherapie ablehnen, kann daher als vernachlässigbar eingestuft werden. Über den Anteil der Patienten, die einer zusätzlichen Gabe von Midostaurin nicht zustimmen, lässt sich keine Aussage treffen. Für die weiteren Berechnungen wird dieser Aspekt nicht berücksichtigt.

### Erhaltungstherapie

Die Daten der Zulassungsstudie **RATIFY** zeigen, dass nur etwa 30 % der Patienten eine Erhaltungstherapie beginnen (11). Die übrigen Patienten haben entweder zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten und kommen deswegen nicht mehr für eine Weiterbehandlung mit Midostaurin in Frage oder sie haben die Behandlung aus anderen Gründen abgebrochen.

### Versorgungsanteil

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen wird im Mittel auf 517 geschätzt, 448 davon in der GKV. Es kann davon ausgegangen werden, dass etwa 75 % der Zielpopulation tatsächlich mit Midostaurin behandelt wird. Etwa 30 % dieser Patienten beginnen eine Erhaltungstherapie. Die Behandlung in der Induktions- bzw. Konsolidierungsphase findet erwartungsgemäß stationär statt und verursacht keine Kosten zu Lasten der GKV. Lediglich die Erhaltungsphase erfolgt ambulant. Unter Berücksichtigung des aktuellen Versorgungskontextes und der Erfahrung aus der Anwendung in der Zulassungsstudie zur Erhaltungstherapie, wird von einem für die GKV kostenrelevanten Versorgungsanteil von 101 Patienten ausgegangen.



*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da nur diejenigen Patienten GKV-relevante Kosten verursachen, die mit einer Erhaltungstherapie beginnen, reduzieren sich die Jahrestherapiekosten auf etwa ein Viertel, siehe Tabelle 3-23.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel auf Basis des Versorgungsanteils (Erhaltungsphase)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Je Behandlungsjahr			
Erstes Behandlungsjahr			
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.	Arzneimittelkosten: 20.339,48 – 203.394,85  Zusatzkosten: 10,08 – 2.592,80 <sup>b</sup>  Summe: 20.349,56 – 205.987,65	Arzneimittelkosten: 2.054.287,94 – 20.542.879,45  Zusatzkosten: 1.018,08 – 261.872,80 <sup>b</sup>  Summe: 2.055.306,02 – 20.804.752,25
Zweites Behandlungsjahr			
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.	Arzneimittelkosten: 0 – 122.036,91  Zusatzkosten: 0 – 1.555,68 <sup>b</sup>  Summe: 0 – 123.592,59	Arzneimittelkosten: 0 – 12.325.727,67  Zusatzkosten: 0 – 157.123,68 <sup>b</sup>  Summe: 0 – 12.482.851,35
Gesamte Behandlungsdauer			
Midostaurin	Erwachsene neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation, die für eine Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin geeignet sind.	Arzneimittelkosten: 20.339,48 – 244.073,82  Zusatzkosten: 10,08 – 3.111,36 <sup>b</sup>  Summe: 20.349,56 – 247.185,18	Arzneimittelkosten: 2.054.287,94 – 24.651.455,34  Zusatzkosten: 1.018,08 – 314.247,36 <sup>b</sup>  Summe: 2.055.306,02 – 24.965.702,70
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Berechnung der Spanne basiert auf einer Metoclopramid-Gabe für die minimalen Kosten und einer Ondansetron-Gabe für die maximalen Kosten.</p>			

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Informationen, die für den Abschnitt 3.3 herangezogen wurden, stammen aus Fachinformationen zu Arzneimitteln, aus öffentlichen Berichten und Datenbanken. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgte gezielt und nicht systematisch.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.12.2016; abgerufen am 28.07.2017]; Abrufbar unter: [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index).
2. Novartis. Fachinformation Rydapt. Stand: September 2017. 2017.
3. Lauer. Lauer-Taxe, Stand: 01.10.2017. 2017.
4. Pfizer. Fachinformation Daunoblastin. Stand: Juni 2016. 2016.
5. Cell Pharm. Fachinformation ARA-cell. Stand: Mai 2015. 2015.
6. Mylan dura. Fachinformation Ondansetron dura 8 mg Filmtabletten. 2016.
7. 1A Pharma. Fachinformation MCP 1A Pharma. 2014.
8. STADA. Fachinformation MCP STADA. 2016.
9. AbZ Pharma. Fachinformation MCP-CT 30 mg Retardkapseln. 2016.

10. 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>.

11. Novartis. 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). Studienbericht. 2016.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Alle im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation für Midostaurin (Rydapt<sup>®</sup>) entnommen (1).

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals**

Die Behandlung mit Midostaurin sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (ITD oder TKD) mit einem validierten Test bestätigt werden.

#### **Dosierung**

Midostaurin sollte zweimal täglich in Abständen von ungefähr zwölf Stunden eingenommen werden. Die Kapseln sollten zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Prophylaktische Antiemetika sollten in Übereinstimmung mit der nationalen medizinischen Praxis und nach Verträglichkeit für den Patienten gegeben werden.

Die empfohlene Dosis von Midostaurin für AML-Patienten 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 bis zum Rezidiv oder in bis zu zwölf Zyklen von jeweils 28 Tagen gegeben. Bei

Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) erhalten, sollte Midostaurin 48 Stunden vor der Konditionierungstherapie für die SZT abgesetzt werden.

Empfehlungen für Dosisänderungen von Midostaurin bei Patienten mit AML sind in Tabelle 3-24 angegeben.

Tabelle 3-24: Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, Reduzierung und Abbruch von Midostaurin bei Patienten mit AML

Phase	Kriterien	Dosierung von Midostaurin
Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie	Pulmonale Infiltrate Grade 3/4	Behandlung mit Midostaurin für den Rest des Zyklus unterbrechen. Die Behandlung mit Midostaurin mit derselben Dosis wieder aufnehmen, sobald sich die Infiltrate auf Grad $\leq 1$ verbessert haben.
	Andere nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3/4	Behandlung mit Midostaurin unterbrechen bis sich die Toxizitäten, für die zumindest ein möglicher Zusammenhang mit Midostaurin vermutet wird, auf Grad $\leq 2$ verbessert haben. Anschließend die Behandlung mit Midostaurin wieder aufnehmen.
	QTc-Intervall $>470$ ms und $\leq 500$ ms	Für den Rest des Zyklus Midostaurin auf 50 mg einmal täglich reduzieren. Die Behandlung mit Midostaurin mit der Anfangsdosis beim nächsten Zyklus wieder aufnehmen, wenn sich das QTc-Intervall zu Beginn dieses Zyklus auf $\leq 470$ ms verbessert hat. Andernfalls mit Midostaurin 50 mg einmal täglich weiterbehandeln.
	QTc-Intervall $>500$ ms	Midostaurin für den Rest des Zyklus absetzen oder unterbrechen. Wenn sich der QTc-Wert auf $\leq 470$ ms unmittelbar vor dem nächsten Zyklus verbessert, die Behandlung mit Midostaurin mit der Anfangsdosis wieder aufnehmen. Wenn sich das QTc-Intervall bei Beginn des nächsten Zyklus nicht verbessert hat, Midostaurin während dieses Zyklus nicht anwenden. Midostaurin kann für so viele Zyklen ausgesetzt werden wie bis zur Verbesserung des QTc-Werts notwendig.
Nur Erhaltungstherapie	Neutropenie Grad 4 (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Behandlung mit Midostaurin unterbrechen, bis ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , dann Behandlung mit 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei anhaltender Neutropenie (ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ ) für mehr als zwei Wochen und dem Verdacht auf einen Zusammenhang mit Midostaurin, ist die Behandlung mit Midostaurin abzubrechen.
	Anhaltende Toxizitäten Grade 1/2	Bei anhaltenden Toxizitäten der Grade 1 oder 2, die die Patienten für unakzeptabel halten, kann eine Unterbrechung von bis zu 28 Tagen veranlasst werden.
ANC: Absolute Neutrophilenzahl ( <i>Absolute Neutrophil Count</i> ).		

### Besondere Patientenpopulationen

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt begrenzte Erfahrung mit Midostaurin bei AML-Patienten im Alter von 60 bis 70 Jahren und keine Erfahrung bei AML-Patienten über 70 Jahren. Im Alter von  $\geq 60$  Jahren sollte Midostaurin nur

bei Patienten eingesetzt werden, die für eine intensive Induktions-Chemotherapie geeignet sind und einen ausreichenden Performance-Status und keine signifikanten Komorbiditäten aufweisen.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist begrenzt und für Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium liegen keine Daten vor.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist keine Studie abgeschlossen worden.

Midostaurin wurde bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht untersucht. Daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Midostaurin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

### **Überdosierung**

Berichte über Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen liegen nur in sehr begrenztem Maß vor. Einzeldosen von bis zu 600 mg sind mit akzeptabler akuter Verträglichkeit gegeben worden. Beobachtete Nebenwirkungen waren Diarrhö, Schmerzen im Bauchbereich und Erbrechen.

Es gibt kein bekanntes spezifisches Gegenmittel für Midostaurin. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Einnahme von potenten CYP3A4-Induktoren, z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Carbamazepin, Enzalutamid und Phenytoin.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Neutropenie und Infektionen*

Neutropenie ist bei Patienten aufgetreten, die Midostaurin als Monotherapie und in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten haben. Schwere Neutropenien ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) waren im Allgemeinen reversibel, wenn Midostaurin in den Studien zu ASM, SM-AHN und MCL bis zur Erholung ausgesetzt oder abgesetzt wurde. Die Zahl der

weißen Blutkörperchen sollte regelmäßig überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Bei Patienten, die eine unerklärliche schwere Neutropenie entwickeln, sollte die Behandlung mit Midostaurin unterbrochen werden, bis  $ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$  beträgt. Die Behandlung mit Midostaurin ist bei Patienten abzubrechen, die eine wiederkehrende oder lange anhaltende schwere Neutropenie entwickeln, wenn ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Midostaurin besteht.

Jede aktive schwere Infektion sollte vor Beginn der Midostaurin-Monotherapie unter Kontrolle sein. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion, einschließlich jeglicher durch medizinische Geräte verursachter Infektionen, überwacht werden. Wird eine Infektion diagnostiziert, sollte rasch eine geeignete Behandlung eingeleitet und wenn nötig die Behandlung mit Midostaurin abgebrochen werden.

#### *Kardiale Dysfunktion*

Patienten mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bei den Studien zu ASM, SM-AHN und MCL sind Fälle von kardialer Dysfunktion, wie kongestive Herzinsuffizienz (*congestive heart failure*, CHF), teilweise mit Todesfolge, und vorübergehende verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) aufgetreten. In der randomisierten AML-Studie wurde kein Unterschied hinsichtlich der CHF zwischen dem Midostaurin-Arm und dem Kontrollarm beobachtet. Bei Risikopatienten sollte Midostaurin mit Vorsicht angewendet werden und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, indem die LVEF, falls klinisch indiziert, bestimmt wird (bei Behandlungsbeginn und während der Behandlung).

Eine erhöhte Häufigkeit von QTc-Verlängerung wurde bei mit Midostaurin behandelten Patienten beobachtet, wogegen eine mechanistische Erklärung für diese Beobachtung nicht gefunden werden konnte. Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit dem Risiko für eine QTc-Verlängerung (z. B. aufgrund von Begleitmedikationen und/oder Elektrolytstörungen). Messungen der QT-Intervalle mittels EKG sollten erwogen werden, wenn Midostaurin zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.

#### *Lungentoxizität*

Unter Midostaurin-Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie sind interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD) und Pneumonitis, in einigen Fällen mit Todesfolge, aufgetreten. Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome überwacht werden, die auf ILD oder Pneumonitis hindeuten, und Midostaurin sollte bei Patienten abgesetzt werden, die pulmonale Symptome haben, die auf ILD oder Pneumonitis hindeuten und einem Grad  $\geq 3$  gemäß NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) entsprechen.

### *Embryofetale Toxizität und Stillzeit*

Schwangere Frauen sind auf das potenzielle Risiko für den Fötus hinzuweisen. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie innerhalb von sieben Tagen vor der Behandlung mit Midostaurin einen Schwangerschaftstest durchführen müssen und während der Behandlung mit Midostaurin und noch mindestens vier Monate lang nach dem Ende der Behandlung eine wirkungsvolle Empfängnisverhütung anwenden müssen. Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, müssen zusätzlich eine Barriermethode zur Verhütung anwenden.

Wegen möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen von Midostaurin bei Säuglingen, die gestillt werden, dürfen Frauen während der Behandlung mit Midostaurin und noch mindestens vier Monate nach dem Ende der Behandlung nicht stillen.

### *Schwere Leberfunktionsstörung*

Vorsicht ist angebracht, wenn eine Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Midostaurin erwogen wird. Diese Patienten sollten aufmerksam in Hinblick auf Toxizitäten überwacht werden.

### *Schwere Nierenfunktionsstörung*

Vorsicht ist angebracht, wenn eine Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit Nierenerkrankung im Endstadium mit Midostaurin erwogen wird. Diese Patienten sollten aufmerksam in Hinblick auf Toxizitäten überwacht werden.

### *Wechselwirkungen*

Vorsicht ist geboten, wenn gleichzeitig mit Midostaurin Arzneimittel verschrieben werden, die starke Inhibitoren von CYP3A4 sind, wie u. a. Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol), bestimmte antivirale Arzneimittel (z. B. Ritonavir), Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin) und Nefazodon, denn diese können die Plasmakonzentration von Midostaurin erhöhen, vor allem dann, wenn die Behandlung mit Midostaurin (erneut) begonnen wird. Alternative Arzneimittel, die kein starkes Potenzial zur Hemmung von CYP3A4 haben, sollten in Betracht gezogen werden. Falls keine zufriedenstellenden therapeutischen Alternativen existieren, sollten die Patienten engmaschig auf Toxizitäten im Zusammenhang mit Midostaurin überwacht werden.

### *Sonstige Bestandteile*

Midostaurin-Weichkapseln enthält Macrogolglycerolhydroxystearat, das Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.

Eine Dosis von 100 mg Midostaurin-Weichkapseln enthält circa 14 Vol.-% Ethanol, das einer Menge von 333 mg Alkohol entspricht. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Alkoholkranken, Epileptikern oder Leberkranken oder bei Schwangeren und Stillenden.



## Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### *Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Midostaurin*

Arzneimittel oder Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie die Aktivität von CYP3A4 möglicherweise beeinträchtigen, können sich auf die Plasmakonzentrationen von Midostaurin auswirken und daher auch auf die Sicherheit und/oder Wirksamkeit von Midostaurin.

### *Starke CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Midostaurin mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Enzalutamid, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) ist kontraindiziert. Starke CYP3A4-Induktoren verringern die Exposition von Midostaurin und seinen aktiven Metaboliten (CGP52421 und CGP62221).

### *Starke CYP3A4-Inhibitoren*

Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Blutkonzentration von Midostaurin erhöhen.

### *Einfluss von Midostaurin auf andere Arzneimittel*

Midostaurin ist *in vivo* kein Inhibitor von CYP3A4. Basierend auf *In-vitro*-Daten haben Midostaurin und/oder seine Metaboliten das Potenzial zur Hemmung der Enzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A4/5.

Basierend auf *In-vitro*-Daten haben Midostaurin und/oder seine Metaboliten das Potenzial zur Induktion der Enzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4. Midostaurin hemmt *in vitro* OATP1B1, BCRP und P-Glykoprotein. Es gibt Hinweise, dass Midostaurin *in vivo* zumindest ein moderater Induktor von CYP3A4 sein kann.

*In-vivo*-Studien, um die Induktion und Hemmung von Enzymen und Transportern durch Midostaurin und seine aktiven Metaboliten zu untersuchen, wurden nicht durchgeführt. 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 mit Vorsicht angewendet werden, wenn sie gleichzeitig mit Midostaurin gegeben werden. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein, um eine optimale Exposition zu erzielen.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Midostaurin die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern kann, weshalb Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden müssen.

### *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Bei gesunden Probanden erhöhte sich die Midostaurin-Resorption um durchschnittlich 22 %, wenn Midostaurin mit einer Standardmahlzeit gegeben wurde, und um durchschnittlich 59 %, wenn es zu einer fettreichen Mahlzeit gegeben wurde. Im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen wurde die Höchstkonzentration von Midostaurin bei einer Einnahme mit einer Standardmahlzeit um 20 % und bei einer Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit um 27 % verringert. Es wird empfohlen, Midostaurin mit Nahrung einzunehmen.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Frauen im gebärfähigen Alter*

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass Midostaurin im Tierversuch eine schädliche Wirkung auf den sich entwickelnden Fötus gezeigt hat. Sexuell aktiven Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sie müssen während der Behandlung mit Midostaurin und noch mindestens vier Monate lang nach Beendigung der Behandlung mit Midostaurin eine wirkungsvolle Verhütungsmethode anwenden (Methoden, die zu Schwangerschaftsraten von weniger als 1 % führen). Es ist derzeit nicht bekannt, ob Midostaurin die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verringern kann, weshalb Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden müssen.

### *Schwangerschaft*

Wird Midostaurin bei schwangeren Frauen angewendet, so kann es zur Schädigung des Fötus kommen. Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen vor. Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass Midostaurin eine Fetotoxizität bewirkt. Die Anwendung von Midostaurin während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Schwangere Frauen müssen über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Midostaurin oder seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Verfügbare Daten aus Tierstudien zeigten, dass Midostaurin und seine aktiven Metaboliten in die Milch von laktierenden Ratten übergehen. Es darf während der Dauer der Behandlung mit Midostaurin und noch mindestens vier Monate lang nach dem Behandlungsende nicht gestillt werden.

### *Fertilität*

Es gibt keine Daten zu den Auswirkungen von Midostaurin auf die Fertilität beim Menschen. Tierstudien mit Midostaurin zeigten eine Beeinträchtigung der Fertilität.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Midostaurin hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Midostaurin einnehmen, wurden Schwindelgefühl und Vertigo beobachtet. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn bei einem Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beurteilt werden.

**Weitere detaillierte Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Midostaurin (Rydapt®) unbedingt zu beachten. Die Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.**

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Midostaurin (Rydapt®) ist ein Arzneimittel, das nur auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung erhältlich ist (2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind den Anhängen I–III des EPAR entnommen (2). Ein Annex IV wurde im Zulassungsverfahren nicht erstellt.

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
PAES: Um die Wirksamkeit bei älteren Patienten zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finalen Ergebnisse der Phase-II-Studie <b>CPKC412ADE02T</b> übermitteln. <b>CPKC412ADE02T</b> ist eine Studie mit Midostaurin in Kombination mit einer intensiven Induktion, einer Konsolidierung einschließlich einer allogenen Stammzelltransplantation und einer Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit FLT3-ITD-mutierter AML.	Finaler Studienbericht: September 2021
PAES: Um die Wirksamkeit bei älteren Patienten zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie <b>CPKC412A2408</b> durchführen und deren Ergebnisse übermitteln. <b>CPKC412A2408</b> ist eine Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin in Kombination mit einer Standardchemotherapie während der Induktion und Konsolidierung, gefolgt von einer zwölfmonatigen Midostaurin-Monotherapie bei erwachsenen Patienten (Alter $\geq 18$ Jahre) mit neu diagnostizierter FLT3-mutierter AML.	Finaler Studienbericht: Dezember 2022
PAES: Um die Wirksamkeit bei älteren Patienten zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie <b>CPKC412E2301</b> durchführen und deren Ergebnisse übermitteln. <b>CPKC412E2301</b> ist eine randomisierte doppelblinde Studie mit Midostaurin versus Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie während der Induktion und Konsolidierung, gefolgt von einer zwölfmonatigen Midostaurin-Monotherapie bei erwachsenen Patienten (Alter $\geq 18$ Jahre) mit neu diagnostizierter AML ohne FLT3-Mutation. Der Prüfplan beinhaltet eine umfassende Erfassung von Baseline-Daten (einschließlich Biomarker), die Behandlungen nach der Studie und eine Auswertung der minimalen Resterkrankung ( <i>minimal residual disease</i> , MRD).	Finaler Studienbericht: Juni 2023

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

#### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem RMP in der Version 1.5 vom 20. Juli 2017 entnommen (Seiten 108 ff.) und in Tabelle 3-25 dargestellt (3).

Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Leukopenie	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ Die relevanten Fachbegriffe ( <i>preferred terms</i> ) sind als Nebenwirkungen im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.	Keine
Schwere Infektionen	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Die relevanten Fachbegriffe ( <i>preferred terms</i> ) sind als Nebenwirkungen im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.	Keine
Lungentoxizität (einschließlich Pleuraerguss und interstitieller Lungenerkrankung)	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit starken Inhibitoren von CYP3A4	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit starken Induktoren von CYP3A4	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“	Keine
Kardiale Dysfunktion	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“	Keine
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung während der Stillzeit	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“	Keine
Wirkung des genetischen Polymorphismus von CYP3A4/CYP3A5 auf die Pharmakokinetik von Midostaurin und das mögliche Risiko einer behandlungsabhängigen Toxizität	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von OATP1B1, P-Glykoprotein, BCRP und des BSEP-Transporters	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und oralen Kontrazeptiva	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“	Keine
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“	Keine
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	Dieses Risiko wird in der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) in geeigneter Weise kommuniziert in: Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“	Keine
BCRP: <i>Breast Cancer Resistance Protein</i> ; BSEP: <i>Bile Salt Export Pump</i> ; CYP: Cytochrom P450; OATP: <i>Organic Anion Transporting Polypeptide</i> .		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen zur Anwendung von Midostaurin wurden der Fachinformation zu Midostaurin (Rydapt<sup>®</sup>) entnommen. Zusätzliche Angaben entstammen den Anhängen des EPARs sowie dem Risikomanagement-Plan.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Novartis. Fachinformation Rydapt. Stand: September 2017. 2017.



2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Midostaurin. Annex I-III. 2017.
3. Novartis. EU Safety Risk Management Plan (RMP) Midostaurin. Version 1.5 vom 20.07.2017. 2017.