

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Gilteritinib (XOSPATA™)*

Astellas Pharma GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.11.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Übersicht über die zur Behandlung der rezidierten oder refraktären AML zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet .....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Bindung von FLT3-Inhibitoren vom Typ I und Typ II an den mutierten FLT3-Rezeptor.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ALK	Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AXL	AXL Receptor Tyrosine Kinase
bzw.	beziehungsweise
c-FMS	Colony-stimulating Factor 1 Receptor
c-KIT	Mast/Stem Cell Growth Factor Receptor
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FLT3	FMS-like Tyrosine Kinase 3
G <sub>0</sub> -Phase	Gap <sub>0</sub> -Phase
G <sub>2</sub> -Phase	Gap <sub>2</sub> -Phase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ITD	Interne Tandemduplikation
LTK	Leukocyte Receptor Tyrosine Kinase
MEC	Mitoxantron-Etoposid-Cytarabin
mg	Milligramm
PDGFR $\alpha/\beta$	Platelet-derived Growth Factor Receptor $\alpha/\beta$
P-Glykoprotein	Permeabilitäts-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
RNS	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
S-Phase	Synthesephase
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
u. a.	unter anderem
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Gilteritinib
<b>Handelsname:</b>	XOSPATA™
<b>ATC-Code:</b>	L01XE54
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15660883	EU/1/19/1399/001	40 mg	84 Filmtabletten
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

#### **Pathophysiologischer Hintergrund**

Gilteritinib (XOSPATA) ist angezeigt als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3)-Mutation (Astellas Pharma Europe B.V. 2019).

Die AML ist eine heterogene, maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, bei der es zu einer klonalen Expansion myeloider Vorläuferzellen kommt. Infiltrate dieser undifferenzierten, myeloiden Vorläuferzellen, die sogenannten Myeloblasten, können im Blut, Knochenmark und anderen Geweben detektiert werden. Die Akkumulation dieser Blasten im Knochenmark führt zu einer Störung der Blutbildung (Hämatopoese) und daraus folgend zu Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie (Döhner et al. 2015, Mori et al. 2017, Gorcea et al. 2018, DGHO 2019).

In den meisten Fällen ist eine AML mit verschiedensten zytogenetischen und molekulargenetischen Mutationen assoziiert (Döhner et al. 2015). Einige der häufigeren Mutationen betrifft die Kinase FLT3. Das sich auf dem Chromosom 13q12 befindende FLT3-Gen kodiert für ein Protein, welches zur Klasse III der Rezeptor-Tyrosinkinase gehört, zu der unter anderem auch der Colony-stimulating Factor 1 Receptor (c-FMS), der Mast/Stem Cell Growth Factor Receptor (c-KIT), der Platelet-derived Growth Factor Receptor  $\alpha/\beta$  (PDGFR  $\alpha/\beta$ ) und der Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) zählen (Gilliland et al. 2002, Grafone et al. 2012, Hassanein et al. 2016, Antar et al. 2017, Fathi et al. 2017, Gorcea et al. 2018). FLT3 wird auf der Oberfläche hämatopoetischer Stammzellen exprimiert (Antar et al. 2017, Mori et al. 2017). Im Zusammenspiel mit seinem Liganden spielt FLT3 durch die Aktivierung verschiedener intrazellulärer Signalwege eine bedeutende Rolle bei der Proliferation, dem Überleben und der Differenzierung hämatopoetischer Vorläuferzellen (Kayser et al. 2014, Hassanein et al. 2016, Antar et al. 2017, Fathi et al. 2017, Mori et al. 2017, Gorcea et al. 2018).

Die FLT3-Genmutationen können in zwei Haupttypen differenziert werden: interne Tandemduplikationen (ITD) in bzw. nahe der Juxtamembran-Domäne oder Punktmutationen im Aktivierungsloop der Tyrosinkinase-Domäne (TKD). Etwa 25 - 30 % der Patienten mit AML besitzen eine FLT3-ITD-Mutation, wohingegen bei ungefähr 7 % der Patienten eine FLT3-TKD-Mutation nachgewiesen werden kann (Hassanein et al. 2016, Antar et al. 2017, Fathi et al. 2017, Mori et al. 2017, Gorcea et al. 2018, Stone 2018). Der Anteil der Patienten, bei denen sowohl Mutationen in der ITD als auch in der TKD nachgewiesen werden können, beträgt nur 1 - 2 % (Grafone et al. 2012). Die zwei häufigsten Mutationen in der TKD sind Missense-Mutationen in Exon 20, die die Codons Aspartat 835 und Isoleucin 836 betreffen (Grafone et al. 2012).

FLT3-Mutationen führen zu einer Überexpression oder Liganden-unabhängigen Dimerisierung und Autophosphorylierung des Rezeptors mit daraus resultierender konstitutiver Aktivierung des FLT3-Rezeptors sowie nachgeschalteter proliferativer und anti-apoptotischer Signalwege (Naoe et al. 2013, Hassanein et al. 2016, Antar et al. 2017, Mekawy et al. 2018). Des Weiteren kommt es zu einer durch die FLT3-Mutationen bedingten Herunterregulierung von Differenzierungsmediatoren (Naoe et al. 2013). Somit führt sowohl die bei AML-Patienten häufig vorkommende Überexpression von FLT3 als auch die mutationsbedingte konstitutive FLT3-Aktivierung zu einer übermäßigen Zellproliferation bei gleichzeitig verringerter Apoptoserate (Gorcea et al. 2018). Durch Mutationen im FLT3-Gen, insbesondere in der ITD, haben AML-Patienten nicht nur ein höheres Rezidivrisiko und eine verkürzte Remissionszeit, sondern auch eine geringere Überlebenschancen (vgl. Modul 3.2.1) (Mori et al. 2017, Mekawy et al. 2018).

### **Wirkmechanismus von Gilteritinib**

Gilteritinib ist ein Pyrazincarboxamid-Derivat und zählt zu den FLT3-Inhibitoren vom Typ I, da es sowohl die aktive als auch die inaktive Konformation der FLT3-Rezeptorkinase-Domäne zum Ziel hat (Lee et al. 2017, Gorcea et al. 2018). FLT3-Inhibitoren vom Typ II haben nur die inaktive Konformation der Rezeptorkinase-Domäne als Zielstruktur (vgl. Abbildung 2-1) (Gorcea et al. 2018). Durch die Bindung des FLT3-Liganden aber auch durch TKD-Mutationen ändert sich die Konformation des FLT3-Rezeptors von inaktiv zu aktiv, wodurch die FLT3-Inhibitoren vom Typ II nicht mehr an den Rezeptor binden können (Gorcea et al. 2018). Typ I-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Gilteritinib induzieren eine kompetitive Hemmung der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle der FLT3-Rezeptorkinase-Domäne (Gorcea et al. 2018). Dadurch soll der Aktivierung des Rezeptors und der daraus resultierenden Überaktivierung von nachgeschalteten proliferativen und anti-apoptotischen Signalwegen sowie der Herunterregulierung von Differenzierungsmediatoren entgegengewirkt werden.



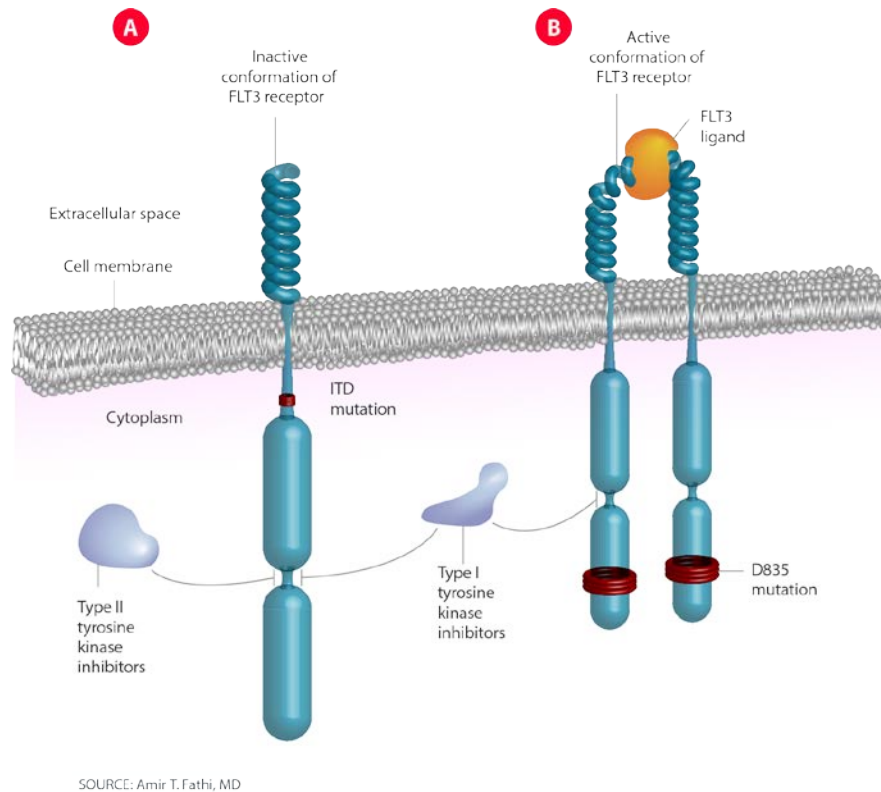


Abbildung 2-1: Bindung von FLT3-Inhibitoren vom Typ I und Typ II an den mutierten FLT3-Rezeptor.

Quelle: Astellas 2019 nach (Massachusetts General Hospital Cancer Center 2015)  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Neben der Tyrosinkinase FLT3 inhibiert Gilteritinib auch die Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase (ALK), die Leukocyte Receptor Tyrosine Kinase (LTK) sowie die häufig überexprimierte AXL Receptor Tyrosine Kinase (AXL). Die AXL ist zum einen an der Aktivierung von FLT3 beteiligt und kann zum anderen die Proliferation von Blasten steigern. Dadurch steht AXL in Verdacht Teil der AML-Pathogenese zu sein (Gorcea et al. 2018). Eine Überexpression der AXL kann außerdem zu einer ungünstigen Prognose der AML und einer Resistenz gegenüber der Standardchemotherapie und FLT3-Inhibitoren führen (Hong et al. 2008, Ben-Batalla et al. 2013, Gorcea et al. 2018). Somit ist Gilteritinib ein neuartiger und potenter Typ I-Tyrosinkinase-Inhibitor, der neben FLT3 unter anderem auch AXL inhibieren kann.

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

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Gilteritinib wurde am 17.01.2018 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankung ausgewiesen (Orphan Designation EU/3/17/1961) und im Rahmen der Zulassung am 23.09.2019 bestätigt (EMA 2019).

Für die Behandlung einer rezidierten oder refraktären AML ist die Evidenz der Therapieoptionen eingeschränkt. In Leitlinien und Übersichtartikeln zu klinischen Studien wird übereinstimmend das Ansprechen auf eine Reinduktionstherapie als Behandlungsziel genannt. Dadurch könnte nachfolgend eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation als mögliche kurative Therapieoption in Betracht gezogen werden. In aktuellen Leitlinien werden für die Reinduktionstherapie mehrere Therapieregime empfohlen. Bei der Behandlung sollten insbesondere der Allgemeinzustand, die vorangegangene Therapie und das Ansprechen auf diese berücksichtigt werden. Bezüglich des FLT3-ITD-Status erfolgt in den Empfehlungen keine Differenzierung. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz lässt sich aus den Therapieregimen, die in den Leitlinien empfohlen werden, kein einheitlicher Therapiestandard ableiten. Bei Patienten, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, wird die Behandlung nach dem Mitoxantron-Etoposid-Cytarabin (MEC)-Schema empfohlen, wohingegen bei Patienten mit beeinträchtigtem Allgemeinzustand z. B. eher eine Monotherapie mit Cytarabin durchgeführt werden sollte. Die Möglichkeit der Relevanz von weiteren Therapieoptionen ist bei der Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien gegeben (G-BA 2019).

Entsprechend des Zulassungsstatus und der Empfehlungen von Leitlinien werden die Wirkmechanismen der Arzneimittel folgender Mono- und Kombinationstherapien beschrieben:

- Azacitidin als Monotherapie  
oder
- Cytarabin als Monotherapie  
oder
- Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin  
oder
- Cytarabin in Kombination mit Etoposid  
oder
- Cytarabin in Kombination mit Idarubicin  
oder
- Cytarabin in Kombination mit Mitoxantron  
oder
- Daunorubicin in Kombination mit Etoposid und Cytarabin  
oder
- Mitoxantron in Kombination mit Etoposid  
oder
- Mitoxantron in Kombination mit Etoposid und Cytarabin

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In Tabelle 2-3 sind die Wirkmechanismen der anderen im Anwendungsgebiet von Gilteritinib zugelassenen Arzneimitteln zusammenfassend dargestellt, wobei nur AML bezogene Anwendungsgebiete aufgeführt sind. Die Informationen wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen.

Tabelle 2-3: Übersicht über die zur Behandlung der rezidierten oder refraktären AML zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff (alphabetisch) Handelsname ATC-Code	Anwendungsgebiet/Wirkmechanismus
Azacitidin VIDAZA® L01BC07 (Celgene Europe B.V. 2019)	<p><u>Anwendungsgebiete:</u>            Zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) nicht geeignet sind und u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine akute myeloische Leukämie (AML) mit 20 - 30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organization (WHO) oder</li> <li>• eine AML mit &gt; 30 % Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation aufweisen.</li> </ul> <p><u>Wirkmechanismus:</u>            Wahrscheinlich beruht die antineoplastische Wirkung von Azacitidin auf multiplen Mechanismen, wie der Zytotoxizität gegen abnorme hämatopoetische Zellen im Knochenmark sowie einer Hypomethylierung der Desoxyribonukleinsäure (DNS). Die zytotoxischen Wirkungen von Azacitidin könnten auf mehrere Mechanismen zurückzuführen sein. Dazu zählen die Hemmung der Ribonukleinsäure (RNS)-, DNS- und Proteinbiosynthese, dem Einbau in RNS und DNS sowie die Aktivierung von DNS-Damage-Pathways. Zellen, welche nicht proliferieren, sind gegenüber Azacitidin größtenteils unempfindlich. Durch den Einbau von Azacitidin in die DNS werden DNS-Methyltransferasen inaktiviert, was zu einer Hypomethylierung der DNS führt. Nach Demethylierung von pathophysiologisch methylierten Genen, die an der normalen Regulation des Zellzyklus, der Zelldifferenzierung und Apoptose-Pathways beteiligt sind, könnte in entarteten Zellen zur Re-Expression dieser Gene und zur Wiederherstellung krebssupprimierender Funktionen führen.</p>
Cytarabin ARA-cell® L01BC01 (STADApHarm GmbH 2017)	<p><u>Anwendungsgebiete:</u>            Zur Hochdosistherapie-Behandlung bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• refraktärer akuter nichtlymphatischer Leukämie,</li> <li>• Rezidiven akuter Leukämien,</li> <li>• Leukämien mit besonderem Risiko:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sekundäre Leukämien nach vorausgegangener Chemotherapie und/oder Bestrahlung,</li> <li>- Manifeste Leukämien nach Transformation von Präleukämien und</li> </ul> </li> <li>• zur Konsolidierung der Remission akuter, nichtlymphatischer Leukämien bei Patienten unter 60 Jahren.</li> </ul> <p><u>Wirkmechanismus:</u>            Die antineoplastische Wirkung von Cytarabin beruht nach Einbau in die DNS auf einer selektiven Hemmung der DNS-Synthese. Dies geschieht fast ausschließlich in der Zellzyklusphase der DNS-Replikation, der Synthesephase (S-Phase). Des Weiteren hemmt intrazellulär umgewandeltes Cytarabin kompetitiv DNS-Polymerasen.</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (alphabetisch) Handelsname ATC-Code	Anwendungsgebiet/Wirkmechanismus
Daunorubicin Daunoblastin L01DB02 (PFIZER PHARMA PFE GmbH 2019)	<p><u>Anwendungsgebiet:</u> Bei Erwachsenen zur Remissionsinduktion bei [...] AML in der Kombinationschemotherapie mit anderen Zytostatika.</p> <p><u>Wirkmechanismus:</u> Daunorubicin besitzt antineoplastische Eigenschaften. Diese beruhen auf der Hemmung der RNS- und DNS-Synthese, die durch die Interkalation des Wirkstoffes in die DNS, der Inhibierung der Aktivität der Topoisomerase II und der Bildung freier Radikale. Die zytotoxische und kardiotoxische Wirkung von Daunorubicin ist wahrscheinlich teilweise auf die Bildung von reaktiven Radikalen zurückzuführen. Die Wirkung von Daunorubicin beschränkt sich hauptsächlich auf Zellen in der S-Phase des Zellzyklus. Ruhende Zellen in der Gap<sub>0</sub>-Phase (G<sub>0</sub>-Phase) sind somit größtenteils nicht von der zytotoxischen Wirkung von Daunorubicin betroffen. Eine Resistenz der Zellen gegenüber Daunorubicin kann hervorgerufen werden, wenn es zu einer verstärkten Expression eines membrangebundenen Transportproteins (Permeabilitäts-Glykoprotein (P-Glykoprotein)) kommt und dadurch ein schneller Export von intrazellulärem Daunorubicin bewirkt wird.</p>
Etoposid Etoposid HEXAL® L01CB01 (Hexal AG 2018)	<p><u>Anwendungsgebiet:</u> In Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung der AML bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.</p> <p><u>Wirkmechanismus:</u> Die Wirkung von Etoposid ist wahrscheinlich auf Doppelstrangbrüche durch eine Interaktion mit der DNS-Topoisomerase II oder der Bildung freier Radikale zurückzuführen. Dabei scheint sich die Wirkung hauptsächlich in der späten S- und frühen Gap<sub>2</sub>-Phase (G<sub>2</sub>-Phase) des Zellzyklus zu entfalten.</p>
Idarubicin Idarubicin Accord L01DB06 (Accord Healthcare Limited 2017)	<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Zur Remissionsinduktionsbehandlung der AML bei unvorbehandelten Patienten oder bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML auch in Kombinationschemotherapien zusammen mit anderen zytotoxischen Wirkstoffen.</p> <p><u>Wirkmechanismus:</u> Idarubicin entfaltet seine antineoplastische Wirkung durch die Hemmung der Nukleinsäuresynthese, welche durch eine DNS-Interkalation des Wirkstoffs und einer daraus resultierenden Hemmung der Topoisomerase II-Aktivität bewirkt wird.</p>
Mitoxantron Mitoxantron Accord L01DB07 (Accord Healthcare Limited 2016)	<p><u>Anwendungsgebiet:</u> Indiziert zur Behandlung der AML bei Erwachsenen.</p> <p><u>Wirkmechanismus:</u> Mitoxantron ist ein DNS-reaktiver Wirkstoff, der in die DNS interkaliert und zu DNS-Strangbrüchen führt. Außerdem greift Mitoxantron an der RNS an und inhibiert die Topoisomerase II.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## Vergleich des Wirkmechanismus von Gilteritinib (XOSPATA™) mit anderen Arzneimitteln, die derzeit bei rezidivierter oder refraktärer AML in Deutschland zugelassen sind

Der Wirkmechanismus von Gilteritinib (XOSPATA™) unterscheidet sich von den anderen Arzneimitteln, welche bei rezidivierter oder refraktärer AML derzeit in Deutschland zugelassen sind.

### 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

#### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
XOSPATA ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation.	ja	24.10.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von XOSPATA mit dem Stand vom Oktober 2019 (Astellas Pharma Europe B.V. 2019) und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (Europäische Kommission 2019).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für den Abschnitt 2.1 stammen die Informationen aus der deutschen Fachinformation von Gilteritinib (XOSPATA, Stand: Oktober 2019), den deutschen Fachinformationen der weiteren beschriebenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Gilteritinib, der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 13.12.2018 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV/Beratungsanforderung 2018-B-201, der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V sowie von einer unsystematischen Literaturrecherche und Freihandsuche (Stand: 21.10.2019).

Für den Abschnitt 2.2 wurde das Anwendungsgebiet von Gilteritinib in Deutschland aus der deutschen Fachinformation für Gilteritinib (XOSPATA, Stand: Oktober 2019) entnommen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Accord Healthcare Limited. 2016. Fachinformation Mitoxantron Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2016).
2. Accord Healthcare Limited. 2017. Fachinformation Idarubicin Accord 5 mg/5 ml | 10 mg/10 ml | 20 mg/20 ml Injektionslösung (Stand: September 2017).
3. Antar A., Otrrock Z.K., et al. 2017. Inhibition of FLT3 in AML: a focus on sorafenib. *Bone Marrow Transplant* 52(3): 344-351.
4. Astellas Pharma Europe B.V. 2019. Fachinformation XOSPATA 40 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2019).
5. Ben-Batalla I., Schultze A., et al. 2013. Axl, a prognostic and therapeutic target in acute myeloid leukemia mediates paracrine crosstalk of leukemia cells with bone marrow stroma. *Blood* 122(14): 2443-2452.
6. Celgene Europe B.V. 2019. Fachinformation VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension (Stand: April 2019).
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). 2019. Akute Myeloische Leukämie (AML): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/>
8. Döhner H., Weisdorf D.J., et al. 2015. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 373(12): 1136-1152.
9. European Medicines Agency (EMA). 2019. Orphan Maintenance Assessment Report: Xospata (gilteritinib) Treatment of acute myeloid leukaemia EU/3/17/1961.
10. Europäische Kommission. 2019. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 24.10.2019 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "XOSPATA - Gilteritinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.
11. Fathi A.T. & Chen Y.B. 2017. The role of FLT3 inhibitors in the treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 98(4): 330-336.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-201.
13. Gilliland D.G. & Griffin J.D. 2002. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 100(5): 1532-1542.
14. Gorcea C.M., Burthem J., et al. 2018. ASP2215 in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation: background and design of the ADMIRAL trial. *Future Oncol* 14(20): 1995-2004.
15. Grafone T., Palmisano M., et al. 2012. An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: biology and treatment. *Oncol Rev* 6(1): e8.
16. Hassanein M., Almahayni M.H., et al. 2016. FLT3 Inhibitors for Treating Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16(10): 543-549.
17. Hexal AG. 2018. Fachinformation Etoposid HEXAL® (Stand: März 2018).

18. Hong C.C., Lay J.D., et al. 2008. Receptor tyrosine kinase AXL is induced by chemotherapy drugs and overexpression of AXL confers drug resistance in acute myeloid leukemia. *Cancer Lett* 268(2): 314-324.
19. Kayser S. & Levis M.J. 2014. FLT3 tyrosine kinase inhibitors in acute myeloid leukemia: clinical implications and limitations. *Leuk Lymphoma* 55(2): 243-255.
20. Lee L.Y., Hernandez D., et al. 2017. Preclinical studies of gilteritinib, a next-generation FLT3 inhibitor. *Blood* 129(2): 257-260.
21. Massachusetts General Hospital Cancer Center. Fathi, A.T.&Wander, S.A. 2015. Using FLT3 Inhibitors to Treat Acute Myeloid Leukemia. *Advances at Mass General Cancer Center*.
22. Mekawy M.A., Eissa D.S., et al. 2018. FLT3 receptor/CD135 expression by flow cytometry in acute myeloid leukemia: Relation to FLT3 gene mutations and mRNA transcripts. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 19(4): 345-351.
23. Mori M., Kaneko N., et al. 2017. Gilteritinib, a FLT3/AXL inhibitor, shows antileukemic activity in mouse models of FLT3 mutated acute myeloid leukemia. *Invest New Drugs* 35(5): 556-565.
24. Naoe T. & Kiyoi H. 2013. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol* 97(2): 165-174.
25. PFIZER PHARMA PFE GmbH. 2019. Fachinformation Daunoblastin (Stand: Juni 2019).
26. STADApHarm GmbH. 2017. Fachinformation ARA-cell® 1000 mg Infusionslösung ARA-cell®, 4000 mg Infusionslösung (Stand: Juli 2017).
27. Stone R.M. 2018. What FLT3 inhibitor holds the greatest promise? *Best Pract Res Clin Haematol* 31(4): 401-404.