

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Gilteritinib (XOSPATA™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit
rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer
Leukämie (AML) und FLT3-Mutation*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 - allgemeine Informationen	8
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.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation der AML und verwandter Neoplasien	16
Tabelle 3-2: FAB-Klassifikation der AML	17
Tabelle 3-3: Übersicht der Ansprechkriterien gemäß der AML-Expertengruppe im ELN	19
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz der AML im Jahr 2014 gemäß ZfKD-Datenbankabfrage	29
Tabelle 3-5: Inzidenz der AML (ICD-10 Code C92.0) in den Jahren 2009 - 2014 gemäß ZfKD-Datenbankabfrage.....	31
Tabelle 3-6: Inzidenz der AML (ICD-10 Code C92.0) nach Alter und Geschlecht im Jahr 2014 gemäß ZfKD	32
Tabelle 3-7: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1)	33
Tabelle 3-8: Prävalenz von FLT3-Mutationen bei Patienten mit AML.....	35
Tabelle 3-9: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 2).....	36
Tabelle 3-10: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 3).....	37
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-12: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 4).....	39
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-18: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Gilteritinib..	52
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit.....	55
Tabelle 3-21: 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).....	56
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	57
Tabelle 3-23: Empfehlungen für Unterbrechung, Dosisreduktion und Absetzen der Behandlung mit XOSPATA bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML	63

Tabelle 3-24: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken..... 71

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind..... 78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Differenzierung der myeloischen Vorläuferzellen bei der Hämatopoese.....	15
Abbildung 3-2: Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und des Gesamtüberlebens bei jüngeren Patienten (18 - 60 Jahre, A und C) und bei älteren Patienten (> 60 Jahre, B und D) mit AML nach Einteilung in die Risikogruppen der ELN.....	22
Abbildung 3-3: AML-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2014 gemäß den Angaben des ZfKD.....	29
Abbildung 3-4: Herleitungsschritte zur Berechnung der Zielpopulation von Gilteritinib im Anwendungsgebiet Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5HT _{2B} -Rezeptor	5-Hydroxytryptamin 2B-Rezeptor
Abs.	Absatz
abzgl.	Abzüglich
AEP	Apothekeneinkaufspreis
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Absolute Neutrophilenzahl)
APL	Akute Promyelozytenleukämie
AUC _{inf}	Area under the curve to infinity
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCR-ABL1	Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homologue 1
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
CBFB-MYH11	Core-Binding Factor Subunit Beta-Myosin Heavy Chain 11
CEBPA	CCAAT/Enhancer-Binding Protein
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
C _{max}	Maximale Konzentration
CML	Chronisch myeloische Leukämie
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CRc	Zusammengesetzte, vollständige Remission
CYP3A	Cytochrome P450, Familie 3, Subfamilie A
DDD	Defined Daily Dose
DEK-NUP214	DEK Proto-Oncogene-Nucleoporin 214
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPI	European Prognostic Index
et al.	et alia (und andere)

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
FAB	French-American-British
FLAG-IDA	Fludarabin mit Idarubicin, hoch dosiertes Cytarabin und Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor
FLT3	FMS-like Tyrosine Kinase 3
g	Gramm
GATA2	GATA Binding Protein 2
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOELAMS	Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang
h	Stunde
Halbs.	Halbsatz
HAP	Herstellerangabepreis
HLA	Humanes Leukozytenantigen
ICD-10	International Classification of Diseases Version 10
inv()	Inversion
ITD	Interne Tandemduplikation
IU	International Unit
k. A.	keine Angabe
l	Liter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MEC	Mitoxantron-Etoposid-Cytarabin
MECOM	MDS1 and EVI1 Complex Locus
MFC	Multiparametrische Durchflusszytometrie
mg	Milligramm
mind.	Mindestens
MLLT3-KMT2A	Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia (Trithorax Homolog, Drosophila); Translocated to, 3-Myeloid/Lymphoid or Mixed Lineage Leukemia
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
NPM1	Nucleophosmin 1
OD	Orphan Drug
p	Genlokus im kurzen Chromosomenarm
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
Pgp	Permeabilitäts-Glykoprotein

Abkürzung	Bedeutung
PML-RARA	Promyelocytic Leukemia-Retinoic Acid Receptor Alpha
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer
q	Genlokus im langen Chromosomenarm
QT-Intervall	kardiale ventrikuläre Repolarisationszeit
QTc	Korrigiertes QT-Intervall
QTcF	Fridericia-korrigiertes QT-Intervall
RBM15-MKL1	RNA Binding Motif Protein 15- Megakaryoblastic Leukemia (Translocation) 1
RKI	Robert-Koch Institut
RT-qPCR	Reverse Transkriptase-quantitative Polymerasekettenreaktion
RUNX1	Runt-related Transcription Factor 1
RUNX1T1	Runt-related Transcription Factor 1 Translocation Partner 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
t()	Translokation
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
TP53	Tumor Protein 53
u. a.	Unter anderem
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zusätzl.	zusätzlich
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 dagegensprechen.

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.

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

Gilteritinib wurde am 17. Januar 2018 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug, OD) ausgewiesen (EU/3/17/1961) (EMA 2018). Da im Verlauf des Zulassungsverfahrens nochmals eine Überprüfung der Ausweiskriterien durch das COMP stattfindet, wurde für die frühe Nutzenbewertung entsprechend des Anwendungsgebietes folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 13.12.2018 festgelegt: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens und der Dauer der Remission in der initialen Therapie und des Allgemeinzustands, unter Berücksichtigung der Kombinationstherapien Mitoxantron in Kombination mit Etoposid, Mitoxantron in Kombination mit Etoposid und Cytarabin, Cytarabin in Kombination mit Etoposid, Cytarabin in Kombination mit Idarubicin, Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin, Cytarabin in Kombination mit Mitoxantron, Daunorubicin in Kombination mit Etoposid und Cytarabin, sowie der Monotherapien mit Cytarabin oder Azacitidin (G-BA 2019a).

Am 23.09.2019 wurde der OD-Status von Gilteritinib vom COMP bestätigt (EMA 2019). Somit handelt es sich bei Gilteritinib, entsprechend der Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.

Gemäß § 35a SGB V Absatz (Abs.) 1 Satz 10 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuches (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudien (G-BA 2019b).

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).

Gilteritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999.

Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung am Zulassungsdatum als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (G-BA 2019b). Daher wurde die Vergleichstherapie der Studie ADMIRAL zugrunde gelegt.

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.

Nicht zutreffend.

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 verwendeten Informationen wurden aus der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch des G-BA entnommen (G-BA 2019a).

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). Der europäische Zulassungsprozess ist auf der Homepage der EMA dokumentiert (Orphan Designation EU/3/17/1961 sowie Zulassungsnummer EU/1/19/1399/001).

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. Astellas Pharma Europe B.V. 2019. Fachinformation XOSPATA 40 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2019).
2. European Medicines Agency (EMA). 2018. Public summary of opinion on orphan designation: Gilteritinib for the treatment of acute myeloid leukemia. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1961-public-summary-opinion-orphan-designation-gilteritinib-treatment-acute-myeloid-leukaemia_en.pdf
3. European Medicines Agency (EMA). 2019. Orphan Maintenance Assessment Report: Xospata (gilteritinib) Treatment of acute myeloid leukaemia EU/3/17/1961.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-201.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 15.03.2019).

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.

Hintergrund der Erkrankung

Eine AML wird nach der International Classification of Diseases Version 10 (ICD-10) mit dem Code C92.0 klassifiziert. Die Erkrankung beginnt größtenteils plötzlich und entwickelt sich aufgrund der hohen Proliferationsraten rasant, wodurch sie unbehandelt in der Regel innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zum Tod der betroffenen Patienten führt (De Kouchkovsky et al. 2016, Brandts et al. 2018). Bei dieser seltenen Erkrankung werden das Knochenmark sowie das Blut und andere Gewebe durch undifferenzierte, sich klonal vermehrende myeloische hämatopoetische Zellen, sogenannte Myeloblasten, infiltriert (Döhner et al. 2015, Weinberg et al. 2017). Diese entarteten Zellen akkumulieren und verdrängen die normale Bildung von Blutzellen (Hämatopoese), wodurch es zu den typischen Symptomen wie Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie kommt (Brandts et al. 2018).

Die Leukämien werden nach akuten und chronischen Verlaufsformen sowie nach der Art der betroffenen Blutzellen eingeteilt. Die vier Hauptformen sind die AML, die akute lymphatische Leukämie (ALL), die chronisch myeloische Leukämie (CML) und die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) (RKI 2010).

Im Jahr 2014 entfielen von den neu diagnostizierten Leukämiefällen in Deutschland etwa 21 % auf die AML (RKI und GEKID 2017). Da die Inzidenzrate der AML nur etwa 3,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Deutschland beträgt, wird die AML zu den seltenen Erkrankungen gezählt (DGHO 2019). Allerdings steigt die Anzahl der Neuerkrankungen mit dem Alter stark an, sodass in der Altersklasse der über 70-jährigen Patienten die Fallzahl bei über 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner liegt (DGHO 2019). Das Erkrankungsmaximum beträgt 62 - 64 Jahre, wobei insgesamt mehr Männer als Frauen erkranken (Brandts et al. 2018).

Ein Risikofaktor, der zu der Entstehung einer AML beitragen kann, ist z. B. der Kontakt mit chemischen Substanzen wie Benzolen, Pestiziden und industriellen Lösungsmitteln (Brandts et al. 2018, DGHO 2019). Aber auch hohe Dosen Radioaktivität und Zytostatika, wie Alkylanzien und Topoisomerase-II-Hemmer und das Rauchen zählen zu den weiteren Risikofaktoren (Brandts et al. 2018, DGHO 2019). Außerdem haben Patienten mit Erkrankungen des Blutes oder des Knochenmarkes beispielsweise mit einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) sowie mit genetischen Erkrankungen wie z. B. Trisomie 21 ein erhöhtes Risiko an AML zu erkranken (Brandts et al. 2018). Obwohl in den meisten Fällen keine eindeutige Ursache für die Entstehung der AML identifiziert werden kann, wird vermutet, dass verschiedene Faktoren bei der Entstehung der Erkrankung zusammenspielen (RKI und GEKID 2017).

Pathogenese und Symptomatik

Die Ursache einer Leukämie besteht in der malignen Entartung hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark. Diese ist bedingt durch somatische Mutationen des Erbgutes der Zellen, wobei die Mutationen meist spontan auftreten und nicht erblich bedingt sind (Brandts et al. 2018). Durch die genetischen Veränderungen wird die Differenzierung gestört, die Selbsterneuerung gesteigert sowie die Apoptoserate vermindert (Lagunas-Rangel et al. 2017). Die dadurch entstehenden unreifen Blasten akkumulieren u. a. im Knochenmark, was zu einer Verdrängung der gesunden Blutzellen führt (Brandts et al. 2018).

Die akuten Leukämien können in zwei Gruppen eingeteilt werden: die AML und die ALL. Bei beiden Leukämiearten kommt es zu einer gestörten Blutbildung aus Vorläuferzellen. Allerdings entarten bei der AML die myeloischen Zellen, wohingegen es bei der ALL die lymphatischen Zellen sind.

Normalerweise differenzieren sich bei der Hämatopoese aus den myeloischen Vorläuferzellen sowohl die Erythrozyten und Thrombozyten als auch die Granulozyten und Monozyten (Makrophagen) (Abbildung 3-1). Bei einer AML kommt es zu einer gesteigerten Bildung von Myeloblasten, wodurch die Bildung von Lymphozyten, Erythrozyten und Thrombozyten unterdrückt wird (Brandts et al. 2018).

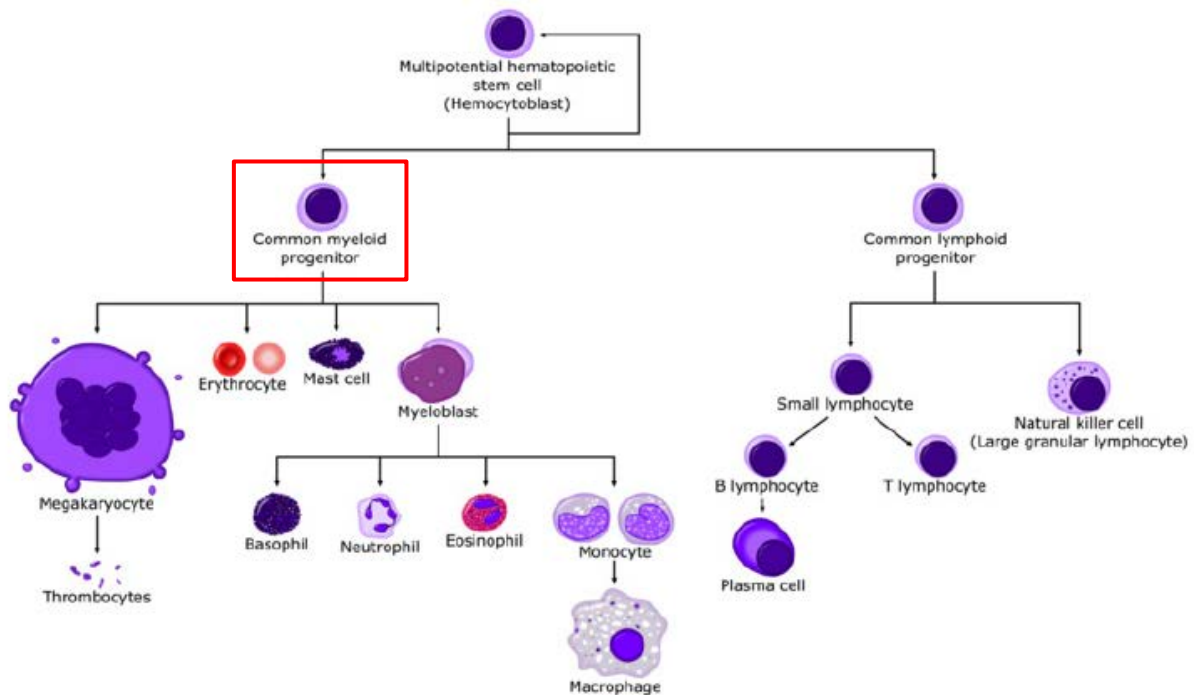


Abbildung 3-1: Differenzierung der myeloischen Vorläuferzellen bei der Hämatopoese. (Bernstein et al. 2012), modifiziert

Die Symptome einer AML sind meist zunächst unspezifisch, wodurch eine Diagnosestellung häufig erschwert und verzögert wird. Zu den charakteristischen Symptomen einer AML zählen Müdigkeit und Erschöpfung, verminderte Leistungsfähigkeit und Blässe als Ausdruck einer Anämie aber auch Fieber und/oder eine erhöhte Infektanfälligkeit aufgrund einer Leukopenie. Weitere Symptome wie kleine punktförmige oder kleinflächige, fleckenförmige Hautblutungen (Petechien oder Ekchymosen), eine verlängerte Monatsblutungsdauer (Menorrhagie) oder Nasenbluten (Epistaxis) sind auf eine Thrombozytopenie zurückzuführen (Bernstein et al. 2012). Eine AML kann zusätzlich zu einer Leukozytose führen, bei der die Gefahr einer Aggregation von Blasten in den Gefäßen und einem daraus folgenden Sauerstoffmangel in den Geweben (Leukostase mit Hypoxie), pulmonalen Verschattungen, retinalen Einblutungen sowie neurologischen Symptomen gegeben ist (DGHO 2019). Durch die Infiltration von Blasten in Gewebe kommt es häufig zu Vergrößerungen von Milz und/oder Leber, die zu Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit führen. Aber auch Gelenk- und Knochenschmerzen können die Folge einer Ausbreitung der Blasten in den Knochen sein (Brandts et al. 2018).

Unterscheidung zwischen primärer (de novo) AML und sekundärer AML

Beim Auftreten einer AML ohne eine vorhergehende Krebs- oder Knochenmarkerkrankung wird von einer primären oder *de novo* AML gesprochen (Brandts et al. 2018). Hat sich die AML hingegen aus einer Knochenmarkerkrankung wie beispielsweise einem MDS und/oder nach einer zuvor durchgeführten Chemo- oder Strahlentherapie entwickelt, wird sie als sekundäre AML bezeichnet (Hulegardh et al. 2015, Brandts et al. 2018, Kuykendall et al. 2018). Die sekundäre AML hat gegenüber der primären AML eine schlechtere Prognose, da bei dieser AML-Form oft mehrere genetische Veränderungen vorliegen. Dennoch gehen beide Formen mit hohen Mortalitätsraten der Patienten einher (Brandts et al. 2018).

Klassifikation

Die Klassifikation einer AML ist aufgrund der Heterogenität der Erkrankung für die Auswahl der geeigneten Therapie äußerst wichtig und wird im Rahmen der Diagnostik vorgenommen. Dabei wird zwischen zwei großen Haupteinteilungen unterschieden: der heutzutage für die Einteilung einer AML in der Regel verwendeten World Health Organization (WHO)-Klassifikation und der French-American-British (FAB)-Klassifikation.

Bei der WHO-Klassifikation werden neben zytomorphologischen Merkmalen auch zyto- und molekulargenetische Merkmale betrachtet (Arber et al. 2016) (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation der AML und verwandter Neoplasien

Klassifikation nach WHO
AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ AML mit t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 ▪ AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 ▪ APL mit PML-RARA ▪ AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A ▪ AML mit t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 ▪ AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM ▪ AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 ▪ Vorläufige Entität: AML mit BCR-ABL1 ▪ AML mit NPM1-Mutation ▪ AML mit biallelen CEBPA-Mutationen ▪ vorläufige Entität: AML mit RUNX1-Mutation

Klassifikation nach WHO
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien
AML, nicht anderweitig spezifiziert <ul style="list-style-type: none"> ▪ AML mit minimaler Differenzierung ▪ AML ohne Ausreifung ▪ AML mit Ausreifung ▪ Akute myelomonozytäre Leukämie ▪ Akute monoblastische/monozytäre Leukämie ▪ Akute erythroide Leukämie ▪ Akute megakaryoblastische Leukämie ▪ Akute basophile Leukämie ▪ Akute Panmyelose mit Myelofibrose
Myelosarkom
Myeloide Proliferationen im Zusammenhang mit dem Down-Syndrom <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transiente abnormale Myelopoese ▪ Myeloide Leukämie assoziiert mit dem Down-Syndrom
Quelle: (Arber et al. 2016), modifiziert Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die zur Vollständigkeit aufgeführte FAB-Klassifikation unterteilt die AML anhand zytomorphologischer und zytochemischer Merkmale in verschiedene Subtypen (Tabelle 3-2). In der ersten Fassung wurden zunächst nur die AML-Subtypen M1 bis M6 beschrieben (Bennett et al. 1976). Erst danach erfolgte die Ergänzung der AML-Subtypen M0 und M7.

Tabelle 3-2: FAB-Klassifikation der AML

AML-Subtyp	Zytomorphologisches Merkmal
M0	AML ohne Differenzierung
M1	AML mit minimaler Differenzierung
M2	AML mit Differenzierung
M3	APL
M3v	APL, mikrogranuläre Form
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M4v	Akute myelomonozytäre Leukämie mit Knochenmarkeosinophilie
M5	Akute monozytäre Leukämie
M6	Akute erythroide Leukämie (Erythroleukämie)
M7	Akute megakaryozytäre Leukämie
Quelle: (Lagunas-Rangel et al. 2017) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Diagnostik

Obgleich eine AML durch einen fulminanten und prognostisch sehr ungünstigen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist, verzögert sich die Diagnosestellung häufig aufgrund unspezifischer und sich auch bei anderen Krankheiten ähnlich darstellenden Symptomen. Aufgrund des schnell voranschreitenden Krankheitsverlaufes sollte bei einem Verdacht auf AML die Diagnostik zügig und nach einem definierten Untersuchungsschema mit aufeinander aufbauenden Untersuchungsschritten erfolgen, um möglichst schnell die Diagnose stellen zu können. Die primäre Diagnostik wird in den meisten Fällen beim Hausarzt oder beim Internisten durchgeführt. Nach der Anamnese wird im Rahmen der Befunderhebung eine klinische Untersuchung durchgeführt und ein peripheres Blutbild angefertigt. Weisen die Ergebnisse auf eine Erythro-, Leuko- oder Thrombozytopenie hin, wird ein Differentialblutbild erstellt (Fey et al. 2013, Weinberg et al. 2017, DGHO 2019). Im Differentialblutbild wird das Vorhandensein und die Anzahl der unterschiedlichen Leukozytentypen (Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten), unreifer Vorstufen (Blasten) sowie anderer undifferenzierter Zellen überprüft. Werden Blasten und andere undifferenzierte Zellen detektiert, wird der Patient an ein hämatologisch-onkologisches Zentrum überwiesen. Dort erfolgt eine Knochenmarkpunktion, um Zellen für weitere Untersuchungen zu gewinnen und die Verdachtsdiagnose einer AML zu bestätigen (Cheson et al. 2003, Fey et al. 2013, Döhner et al. 2017, DGHO 2019).

Laut den Kriterien der WHO wird verlangt, dass für die Diagnose einer AML im peripheren Blut oder im Knochenmark $\geq 20\%$ Blasten vorhanden sind, was vor allem für die Abgrenzung gegenüber dem myelodysplastischen Syndrom wichtig ist. Von dieser Regel sind allerdings AML-Fälle mit den wiederauftretenden genetischen Veränderungen $t(8;21)$, $inv(16)$ und $t(16;16)$ oder eine Akute Promyelozytenleukämie (APL) mit Vorhandensein des Promyelozytenleukämie-Retinsäurerezeptor alpha (PML-RARA) Gens ausgenommen (Arber et al. 2016, Döhner et al. 2017, Weinberg et al. 2017, DGHO 2019).

Die weiteren Untersuchungen sind eine Kombination aus zytomorphologischen und zytochemischen Analysen zur Differenzierung zwischen AML und ALL, eine Immunphänotypisierung, um die Differenzierung nach Zellreihe und Differenzierungsgrad vornehmen zu können sowie zytogenetische und molekularbiologische Untersuchungen zum Nachweis bestimmter Mutationen wie z. B. in der FLT3-Kinase, im Nucleophosmin 1 (NMP1) oder im Tumor Protein 53 (TP53) (Brandts et al. 2018, DGHO 2019). Die Kombination dieser verschiedenen Untersuchungen ermöglicht eine individuelle, objektive und reproduzierbare Risikoklassifikation, welche die Entscheidung zur Therapiefindung maßgeblich beeinflusst (DGHO 2019).

Eine primär refraktäre AML-Erkrankung wird laut der AML-Expertengruppe im European LeukemiaNet (ELN) dadurch definiert, dass der Patient nach zwei Zyklen einer intensiven Induktionstherapie auf diese nicht anspricht und keine komplette Remission oder komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration erreicht (Tabelle 3-3) (Döhner et al. 2017).

Ein Rezidiv wird in den meisten Fällen bei den engmaschigen Nachuntersuchungen detektiert. Dabei erfolgt die Unterscheidung zwei verschiedener Rezidivformen (Tabelle 3-3). Beim hämatologischen Rezidiv kommt es entweder zu einem Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 5\%$, einem Wiederauftreten von Blasten im peripheren Blut oder der Ausbildung einer extramedullären Erkrankung (Döhner et al. 2017). Ein molekulares Rezidiv ist durch das Auftreten einer minimalen Resterkrankung, gemessen anhand der Anwesenheit von krankheitsspezifischen Markern, gekennzeichnet (Döhner et al. 2017).

Tabelle 3-3: Übersicht der Ansprechkriterien gemäß der AML-Expertengruppe im ELN

Ansprechen
Komplette Remission <ul style="list-style-type: none"> ▪ $< 5\%$ Blasten im Knochenmark ▪ Keine zirkulierenden Blasten oder Blasten mit Auerstäbchen ▪ Kein extramedullärer Befall ▪ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1 \times 10^9/l$ ▪ Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$
Komplette Remission ohne minimale Resterkrankung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Komplette Remission mit Abwesenheit/Negativität krankheitsspezifischer Marker als Nachweis des Fehlens einer minimalen Resterkrankung mittels RT-qPCR oder MFC
Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wie komplette Remission, aber ohne Regeneration der Neutrophilen ($< 1 \times 10^9/l$) <u>oder</u> der Thrombozyten ($< 100 \times 10^9/l$)
Morphologisch leukämiefreier Status <ul style="list-style-type: none"> ▪ $< 5\%$ Blasten im Knochenmark ▪ Keine Blasten mit Auerstäbchen ▪ Kein extramedullärer Befall ▪ Hämatologische Regeneration nicht erforderlich
Partielle Remission <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hämatologische Kriterien wie komplette Remission ▪ 5 - 25 % Blasten im Knochenmark ▪ Reduktion der Blasten im Knochenmark um mindestens 50 % im Vergleich zum Ausgangswert
Therapieversagen
Primär refraktäre Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein Erreichen einer kompletten Remission oder kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration nach zwei Zyklen einer intensiven Induktionstherapie ▪ Ausgenommen sind Patienten mit Tod in Aplasie oder Tod durch nicht ermittelbare Ursachen
Tod in Aplasie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod ab sieben Tage nach Ende der Initialbehandlung bei nachgewiesener Zytopenie ▪ Aplastisches oder hypoplastisches Knochenmark ▪ Kein Nachweis einer persistierenden Leukämie
Tod aufgrund nicht ermittelbarer Ursachen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod unter Therapie <u>oder</u> Tod weniger als sieben Tage nach deren Ende <u>oder</u> Tod ab sieben Tage nach Ende der Initialbehandlung ohne Nachweis von Blasten im Blut ▪ Knochenmarkuntersuchung nicht verfügbar

Ansprechkriterien ausschließlich für klinische Studien
<p>Stabile Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein Erreichen einer kompletten Remission ohne minimale Resterkrankung, kompletten Remission, kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration, partiellen Remission, eines morphologisch leukämiefreien Status ▪ Kriterien für progressive Erkrankung nicht erfüllt
<p>Progressive Erkrankung^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweise auf erhöhten prozentualen Anteil von Blasten im Knochenmark und/oder erhöhte absolute Blastenzahl im Blut <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 50 % Erhöhung der Blasten im Knochenmark gegenüber Ausgangswert (Minimum von 15 %-Punkten notwendig bei Ausgangswert < 30 %; oder persistierender Blastenteil von > 70 % über mind. 3 Monate; ohne mind. einer 100 %-igen Verbesserung der ANC zum absoluten Level (> 0,5 x 10⁹/l und/oder Thrombozyten > 50 x 10⁹/l ohne Transfusion)) <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 50 % Erhöhung peripherer Blasten (Leukozytenzahl x % Blasten) zu > 25 x 10⁹/l (ohne Vorliegen eines Differenzierungssyndroms) <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neue extramedulläre Erkrankung
<p>Rezidiv</p>
<p>Hämatologisches Rezidiv (nach kompletter Remission ohne minimale Resterkrankung, kompletter Remission, kompletter Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 5\%$ <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiederauftreten von Blasten im peripheren Blut <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausbildung einer extramedullären Erkrankung
<p>Molekulares Rezidiv (nach kompletter Remission ohne minimale Resterkrankung)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiederauftreten der minimalen Resterkrankung gemessen anhand der Anwesenheit krankheitsspezifischer Marker (erfasst mittels RT-qPCR oder MFC)
<p>a: Neue provisorische Kategorie zur Harmonisierung verschiedener Definitionen in klinischen Studien. Quelle: (Döhner et al. 2017, Bloomfield et al. 2018), modifiziert Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Prognose und prognostische Faktoren der AML

Prognostische Faktoren, anhand derer sich Aussagen zum Krankheitsverlauf ableiten lassen, können bei der AML allgemein in zwei Gruppen eingeteilt werden: die patientenspezifischen und die krankheitsspezifischen prognostischen Faktoren.

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) werden sowohl das Alter der Patienten (patientenspezifischer prognostischer Faktor) und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen (krankheitsspezifischer prognostischer Faktor) als die beiden Faktoren beschrieben, welche den stärksten Einfluss auf die Prognose nach der Erstdiagnose haben (DGHO 2019).

Je älter ein Patient ist, desto geringer wird die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer kompletten Remission bei einem gleichzeitig steigenden Rezidivrisiko. Bei Betrachtung eines Fünfjahresintervalls lagen die Überlebensraten bei unter 30-jährigen Patienten bei 60 %, bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren bei 43 %, zwischen 55 und 64 Jahren bei 23 % und sanken mit zunehmendem Alter weiter deutlich ab (Juliusson et al. 2012). Allerdings sollte das Patientenalter nicht als bestimmender patientenspezifischer prognostischer Faktor für die Ersttherapieentscheidung dienen. Eine Modulation des Alterseffektes und damit der Toleranz gegenüber einer Chemotherapie erfolgt ebenfalls durch die physische Verfassung des Patienten sowie dem Auftreten von Komorbiditäten (Döhner et al. 2017).

Untersuchungen auf zytogenetische und/oder molekulargenetische Veränderungen werden bei der Erstdiagnose ebenso routinemäßig durchgeführt wie die Bestimmung der Leukozytenzahl und der Konzentration der Laktatdehydrogenase im Serum (Büchner et al. 2009). Patienten mit FLT3-Mutationen, insbesondere in der internen Tandem-Domäne (ITD), haben sowohl nach AML-Erstdiagnose als auch bei rezidivierter oder refraktärer AML eine kurze Remissionszeit und damit ein erhöhtes Risiko ein erneutes Rezidiv zu entwickeln sowie eine verkürzte Gesamtüberlebensrate im Vergleich zu Patienten ohne FLT3-Mutation (Daver et al. 2019). Aufgrund der Möglichkeit, dass sich Mutationen im FLT3-Gen auch erst im Krankheitsverlauf der AML entwickeln können, sollte der FLT3-Mutationsstatus in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um eine für den Patienten bestmögliche Therapieentscheidung treffen zu können (Daver et al. 2019). Nach der ELN-Klassifikation können die Patienten anhand der Untersuchungsergebnisse der zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen in die drei Risikogruppen günstig, intermediär und ungünstig eingeteilt werden. Diese Patientengruppen, weisen untereinander deutliche Unterschiede bezogen auf die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv und des Gesamtüberlebens auf (Abbildung 3-2) (Döhner et al. 2017, DGHO 2019).

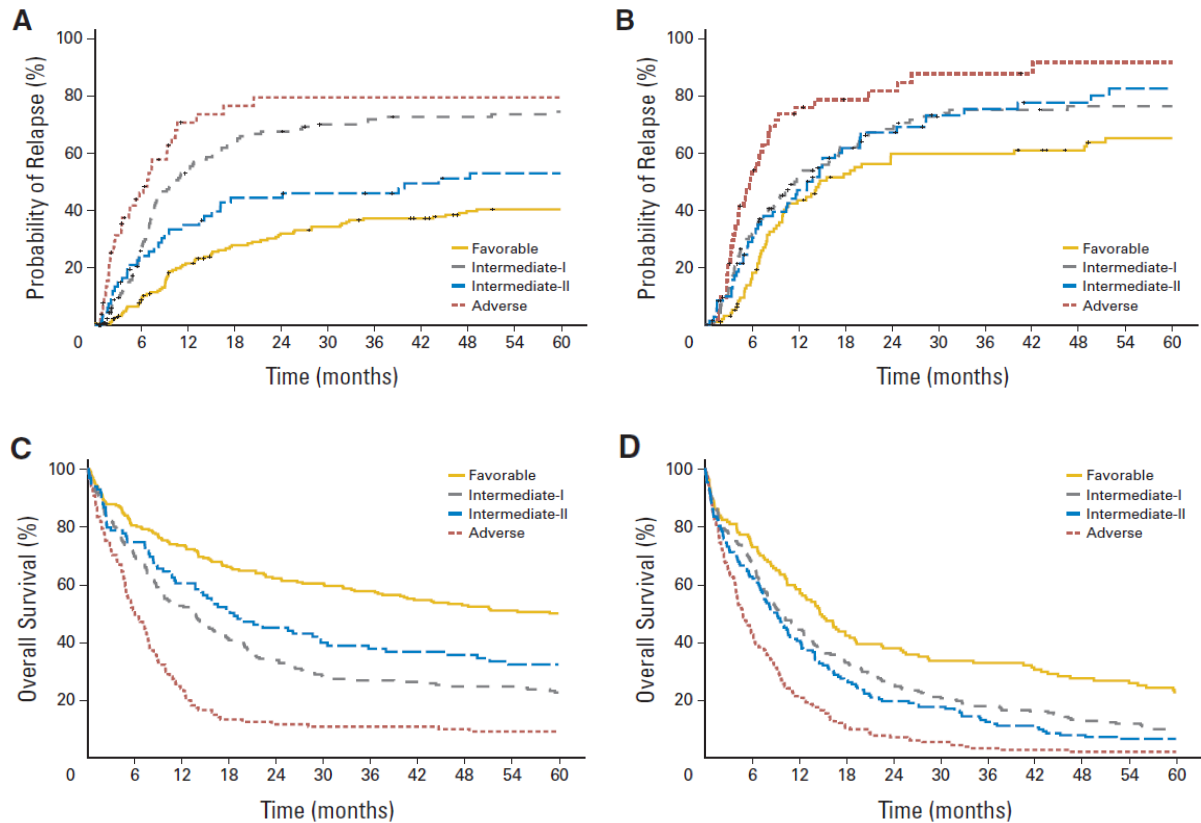


Abbildung 3-2: Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und des Gesamtüberlebens bei jüngeren Patienten (18 - 60 Jahre, A und C) und bei älteren Patienten (> 60 Jahre, B und D) mit AML nach Einteilung in die Risikogruppen der ELN. (Röllig et al. 2011), modifiziert

Bei einer rezidierten und refraktären AML können die prognostischen Faktoren entweder anhand des European Prognostic Index (EPI) Scores oder des Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS) Scores bewertet werden, um eine mögliche Prognose abzuleiten (Breems et al. 2005, Chevallier et al. 2011, Szer 2012). Bei beiden Scores werden anhand definierter Faktoren und einer entsprechenden Punktbewertung ebenfalls die drei Gruppen (günstig, intermediär und ungünstig) ermittelt (Szer 2012). Anhand derer lassen sich beim EPI Score Aussagen zum Gesamtüberleben im Zeitraum von einem und fünf Jahren machen, wohingegen sich beim GOELAMS Score Vorhersagen zum Gesamtüberleben und dem ereignisfreien Überleben in einem Zweijahreszeitraum treffen lassen. Der EPI Score betrachtet neben den bereits bei der Erstdiagnose festgestellten zytogenetischen Veränderungen auch die Dauer der ersten kompletten Remission, eine eventuell vorher durchgeführte Stammzelltransplantation (SZT) und das Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Wiederauftretens der Erkrankung (Breems et al. 2005). Der erst nach dem EPI Score entwickelte GOELAMS Score beinhaltet ebenfalls zytogenetische Veränderungen und die Dauer der ersten kompletten Remission, jedoch werden das Patientenalter und eine möglicherweise durchgeführte SZT nicht als prognostische Faktoren herangezogen. Allerdings wird im Gegensatz zum EPI Score das Vorhandensein einer FLT3-ITD-Mutation bewertet (Chevallier et al. 2011).

Therapie der AML

Die intensive Therapie einer AML-Erkrankung sollte, unabhängig von ihrem Stadium, stationär in einem hämatologisch-onkologischen Zentrum mit spezialisiertem Klinikpersonal durchgeführt werden (Döhner et al. 2017, Brandts et al. 2018, DGHO 2019). Aufgrund des meist rasanten Krankheitsverlaufes ist es außerdem dringend anzuraten nach der Diagnosesicherung schnellstmöglich mit der individuellen Therapie zu beginnen (Döhner et al. 2017, DGHO 2019).

Therapie der neu diagnostizierten AML

Bei der neu diagnostizierten AML gliedert sich die Standardtherapie allgemein in vier Therapieschritte:

1. Vortherapie
2. Induktionstherapie
3. Konsolidierungstherapie (Post-Remissionstherapie)
4. Erhaltungs- oder Dauertherapie.

Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose eine Leukozytenzahl von über 50.000 pro Mikroliter Blut aufweisen, erhalten vor der eigentlichen Therapie eine sogenannte Vortherapie. Dadurch soll die Leukozytenzahl stufenweise reduziert werden, um mögliche Komplikationen wie Blutungen oder eine Störung der Blutgerinnung zu vermeiden. Das Ziel der folgenden Induktionstherapie ist es, eine komplette Remission mit einer Reduktion der Blasten im Knochenmark auf unter 5 % zu erzielen (Tabelle 3-3). Nach Erreichen dieser Reduktion schließt sich eine Konsolidierungstherapie an, welche zu einer Vertiefung und dem Erhalt der kompletten Remission sowie letztendlich zur kompletten Heilung führen soll (Tabelle 3-3) Mit nachfolgenden Erhaltungs- oder Dauertherapien soll ein möglicher Krankheitsrückfall verhindert werden (Döhner et al. 2017, Brandts et al. 2018, DGHO 2019).

In der DGHO-Leitlinie wird zunächst eine Einteilung von jüngeren Patienten mit einem biologischen Alter unter 60 - 65 Jahre, die keine oder nur wenige Komorbiditäten haben und älteren Patienten über 65 Jahren vorgenommen. Bei den älteren Patienten wird zusätzlich noch zwischen fitten Patienten mit günstigen Risikofaktoren und einem hohen Therapiewunsch und Patienten die nicht fit sind, ungünstige Risikofaktoren haben oder deren Therapiewunsch niedrig ist, unterschieden (DGHO 2019). Im klinischen Versorgungsalltag erfolgt die Auswahl der Patienten für eine intensive Chemotherapie meist altersunabhängig anhand biologischer Parameter (Döhner et al. 2017, G-BA 2018b). Zusätzlich wird die patientenindividuelle Therapieauswahl anhand der diagnostizierten molekular- und zytogenetischen Veränderungen getroffen (DGHO 2019).

Bei Patienten bis 65 Jahren wird die Induktionstherapie mit der Gabe eines Anthrazyklins (z. B. Daunorubicin oder Idarubicin) bzw. eines Anthracendions (z. B. Mitoxantron) und Cytarabin als 3+7-Kombinationsschema durchgeführt (DGHO 2019). Bei Patienten mit einer FLT3-ITD- oder FLT3-Tyrosin-Kinase-Domäne (TKD)-Mutation kann zusätzlich Midostaurin verabreicht werden (DGHO 2019).

Nach dem Erreichen einer kompletten Remission wird eine Konsolidierungstherapie durchgeführt, bei der meist intermediär bis hoch dosiertes Cytarabin bzw. ein cytarabinhaltiges Therapieregime verabreicht wird. Dadurch sollen die noch im Körper verbliebenen Leukämiezellen eliminiert und das Rezidivrisiko reduziert werden (DGHO 2019).

Kommt eine hämatopoetische SZT im Rahmen der Therapie für den Patienten in Frage, erfolgt eine Suche nach einem humanen Leukozytenantigen (HLA)-kompatiblen Spender (Weinberg et al. 2017, DGHO 2019).

Für die Therapie von fitten Patienten über 65 Jahren mit günstigen Risikofaktoren und einem hohen Therapiewunsch besteht ebenfalls die Möglichkeit, eine Induktionstherapie wie bei jüngeren Patienten durchzuführen (DGHO 2019). Die über 65-jährigen Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, erhalten meistens eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen wie Azacitidin und Decitabin, niedrig dosiertem Cytarabin oder eine palliative Behandlung (Best Supportive Care) (DGHO 2019).

Therapie der rezidierten und refraktären AML

Die Behandlung von Patienten, die nach einer Erstlinien-AML-Therapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär sind, stellt eine enorme Herausforderung bei der AML-Therapie dar. Mit einer nach drei Jahren nicht mehr als 10 %-igen Gesamtüberlebensrate haben diese Patienten eine äußerst schlechte Prognose (Bose et al. 2017).

Bei einer refraktären AML, die bei ca. 10 - 40 % der Patienten auftritt, wird keine komplette Remission erreicht (Thol et al. 2015). Hierbei verbleiben nach ein bis zwei Zyklen einer intensiven Induktionstherapie noch 5 % oder mehr Blasten (Cheson et al. 2003). Ein AML-Rezidiv wird bei etwa 35 - 85 % der Patienten diagnostiziert (Medeiros 2018). Hierbei ist es wichtig, ein frühes Rezidiv, das innerhalb von sechs Monaten nach der ersten kompletten Remission auftritt, von einem späten Rezidiv, welches erst nach über sechs Monaten auftritt, zu unterscheiden. Bei beiden Rezidivformen unterscheiden sich sowohl das Ansprechen auf eine Salvage-Therapie als auch das Gesamtüberleben der Patienten signifikant voneinander (Estey 2000, Weltermann et al. 2004). Außerdem sollten bei der rezidierten AML diejenigen Patienten, die bereits eine SZT erhalten haben, von Patienten ohne vorhergehende SZT differenziert werden, da sich bei beiden Patientengruppen das Therapieziel unterschiedlich gestaltet (Rashidi et al. 2018). Die Evidenz der Therapieoptionen für die Behandlung einer rezidierten oder refraktären AML sind limitiert. Dennoch wird eine remissionsinduzierende Reinduktionstherapie und eine sich anschließende Konsolidierung, welche nach Möglichkeit mittels einer allogenen SZT durchgeführt werden sollte, empfohlen (DGHO 2019, G-BA 2019). Besondere Berücksichtigung sollten vor Beginn der Therapie neben der Zeitspanne zwischen der kompletten Remission und dem Auftreten eines Rezidivs sowie einer evtl. durchgeführten SZT auch das Alter des Patienten, vorhandene Komorbiditäten, der Allgemeinzustand, zytogenetische und molekulare Veränderungen sowie vorangegangene Chemotherapien finden (Rashidi et al. 2018). Ein einheitlicher Therapiestandard für Deutschland ist nicht etabliert. In der aktuellen Leitlinie der DGHO wird bei einem Rezidiv die Durchführung einer Reinduktionstherapie mit intermediär oder hoch dosiertem Cytarabin empfohlen.

Rezidierte Patienten, die für eine intensive Salvage-Chemotherapie nicht geeignet sind, können alternativ mit Azacitidin und Decitabin behandelt werden (DGHO 2019). Laut G-BA können rezidierte und refraktäre Patienten mit gutem Allgemeinzustand auch eine Behandlung nach dem MEC-Schema erhalten (G-BA 2019). Sind die Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML für eine kurative Salvage-Therapie nicht geeignet, besteht auch die Möglichkeit, diese Patienten mit einer palliativen Therapie zu behandeln. Hierbei erhalten die Patienten entweder im Rahmen einer klinischen Studie eine experimentelle Therapie oder eine Best Supportive Care nach Maßgabe des Arztes (DGHO 2019).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von XOSPATA™ umfasst die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation (Astellas Pharma Europe B.V. 2019).

Die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland wird im Abschnitt 3.2.3 erläutert, woraus anschließend die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet wird.

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.

XOSPATA ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation (Astellas Pharma Europe B.V. 2019). 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). Als OD werden nur Arzneimittel eingestuft, welche für die Behandlung von seltenen und gleichzeitig schwerwiegenden Erkrankungen dienen und bei denen ein Mangel an effektiven Behandlungsoptionen besteht. Somit wird u. a. durch die Zuteilung des OD-Status für XOSPATA™ der hohe Bedarf an einer neuen und alternativen Therapieoption im Anwendungsgebiet von XOSPATA™ deutlich.

Obwohl 60 - 80 % der AML-Patienten mit der Erstlinientherapie eine komplette Remission erreichen, ist die Wahrscheinlichkeit, dass AML-Patienten auf die Behandlung refraktär sind oder ein Rezidiv entwickeln, relativ hoch (Burnett et al. 2012, Burnett et al. 2013). Nach der Therapie erreichen 10 - 40 % der Patienten keine komplette Remission und werden deshalb als refraktär bezeichnet (Thol et al. 2015). Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv nimmt mit den Monaten zu und erreicht nach ca. 20 Monaten ihren Höhepunkt, an dem etwa 35 - 85 % der Patienten einen Rückfall der Erkrankung erlitten haben (Röllig et al. 2011). Bei Patienten, die nach ihrem ersten Rezidiv eine Salvage-Chemotherapie erhalten, liegt die Einjahres-

Überlebensrate bei nur 14 %, wenn sich das Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach der ersten kompletten Remission entwickelt. Tritt das Rezidiv innerhalb von sieben bis 18 Monaten nach der kompletten Remission auf, liegt die Überlebensrate bei 36 % und erhöht sich auf 57 %, wenn das Rezidiv erst nach über 18 Monaten auftritt (Forman et al. 2013).

Zur Behandlung einer rezidivierten oder refraktären AML gibt es keine einheitlichen Therapieempfehlungen und die Evidenz zur Wirksamkeit ist limitiert. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, sind die Faktoren, die zur Therapieentscheidung führen vielfältig und komplex. Dazu gehören nicht nur das Patientenalter vor Therapiebeginn, evtl. vorhandene Komorbiditäten, der Allgemeinzustand des Patienten sowie zytogenetische und molekulare Veränderungen, sondern für die Zweitlinie müssen auch die vorangegangenen Chemotherapien, eine möglicherweise bereits durchgeführte SZT sowie die Zeitspanne zwischen einer bereits erreichten kompletten Remission und dem Auftreten des Rezidivs herangezogen werden. Die Komplexität dieser Faktoren trägt vermutlich auch dazu bei, dass noch kein einheitlicher Therapiestandard für die rezidivierte und refraktäre AML in Deutschland etabliert werden konnte (G-BA 2019).

Ziel der Behandlung ist immer das Erreichen einer Remission und eine Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität durch eine Reduzierung der therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen.

Bei der Behandlung der rezidivierten oder refraktären AML-Patienten mit Chemotherapie-regimen können zwar komplette Remissionen erzielt werden, dennoch bergen diese Therapien ein erhebliches Mortalitätsrisiko. Der Vergleich von 15 unterschiedlichen Salvage-Chemotherapieregimen bei AML-Patienten mit einem Rezidiv oder einer refraktären Erkrankung zeigte, dass die Raten der behandlungsbedingten oder 30-tägigen Mortalität von 0 - 28 % reichten (Ramos et al. 2015). Ein weiterer Vergleich von unterschiedlichen Salvage Chemotherapieregimen zeigte bei der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Therapieregimen (Roboz et al. 2014). Chemotherapien gehen aufgrund ihres Wirkmechanismus in der Regel mit teilweise schweren, behandlungsbedingten Nebenwirkungen wie z. B. Fatigue, Geschmacksstörung (Dysgeusie) oder Durchfall einher (Walter et al. 2013). Weiterhin kann auch das Immunsystem der Patienten geschwächt werden, wodurch sie anfälliger für Infektionen werden. Gilteritinib wird als Monotherapie verabreicht und Nebenwirkungen, die mit einer Chemotherapie in Zusammenhang stehen, können so vermieden werden. Die orale Verabreichung von Gilteritinib bietet zudem den Vorteil, dass im Gegensatz zu Chemotherapien keine durch Infusion oder Injektion bedingten unerwünschten Ereignisse auftreten können und sogar eine Einnahme des Medikaments zu Hause möglich ist.

Ein ungünstiger prognostischer Faktor ist die Mutation im FLT3-Gen. Besonders ältere Patienten und rezidivierte oder refraktäre AML-Patienten mit FLT3-Mutation haben eine schlechte Prognose, eine kurze Remissionszeit mit einem damit einhergehenden hohen Risiko für ein erneutes Rezidiv und eine verkürzte Gesamtüberlebensrate (Abschnitt 3.2.1). In der Erstlinie können diese Patienten seit kurzem mit dem Multikinase-Inhibitor Midostaurin behandelt werden. Allerdings können das Überleben der Patienten und die Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit nur dann signifikant verlängert werden, wenn Midostaurin in der

Induktions- und Konsolidierungsphase in Kombination mit Chemotherapeutika verabreicht wird (Stone et al. 2017). Die alleinige Gabe von Midostaurin bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML und FLT3-Mutation kann keine komplette Remission bewirken (Stone et al. 2005, Fischer et al. 2010). Ein weiterer Multikinase-Inhibitor ist Sorafenib, welcher bei AML-Patienten, insbesondere mit FLT3-ITD-Mutation, angewendet werden kann. Sorafenib ist sowohl in der Erhaltungstherapie als auch in den Intervallen zwischen den Chemotherapieblöcken einsetzbar. Bei AML-Patienten mit Mutation in der FLT3-ITD nach allogener SZT, bei denen Sorafenib als Erhaltungstherapie oral über bis zu 24 Monate gegeben wurde, konnte eine Verlängerung der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenszeit erzielt werden (DGHO 2018). Zukünftig wird auch der selektive Multikinase-Inhibitor Quizartinib zur Behandlung rezidivierender oder refraktärer AML-Patienten mit FLT3-ITD-Mutation eingesetzt werden können. Allerdings gehört Quizartinib wie auch Midostaurin und Sorafenib zu den Typ II-Tyrosinkinase-Inhibitoren, welche nur die inaktive Konformation der FLT3-Rezeptorkinase-Domäne als Zielstruktur haben. Im Gegensatz dazu kann Gilteritinib als ein Typ I-Tyrosinkinase-Inhibitor sowohl an die inaktive als auch an die aktive Konformation der FLT3-Rezeptorkinase-Domäne binden.

Zusammenfassung und Bedarfsdeckung durch Gilteritinib

Bei der AML handelt es sich um eine seltene, aggressive und heterogene Erkrankung des blutbildenden Systems, die durch einen schnellen Krankheitsverlauf mit starker Reduzierung der Lebensqualität, einem hohen Rezidivrisiko und einer geringen Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit gekennzeichnet ist. Insbesondere bei der rezidivierten oder refraktären AML führen fehlende etablierte Therapieoptionen sowie mögliche zusätzliche Mutationen wie z. B. im FLT3-Gen zu einer schlechten Krankheitsprognose. Dies wird sowohl durch die hohen Rezidiv- als auch durch die geringen Gesamtüberlebensraten der Patienten deutlich. Die Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären AML-Erkrankung und FLT3-Mutation sind in den letzten Jahrzehnten fast unverändert. Deshalb besteht ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, um eine Remission zu erreichen, das Gesamtüberleben der Patienten zu verlängern und die Lebensqualität durch die Reduzierung der therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen zu verbessern.

Der FLT3-spezifische Typ I-Tyrosinkinase-Inhibitor Gilteritinib ist eine wertvolle und dringend notwendige Ergänzung der Therapieoptionen in dieser Patientenpopulation. Neben den klinischen Vorteilen von Gilteritinib, entfällt durch die Möglichkeit der oralen Einnahme von Gilteritinib zu Hause auch der bei den ansonsten angewendeten Chemotherapieregimen notwendige Krankenhausaufenthalt. Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML haben mit bisherigen Therapieoptionen geringe Überlebensraten. Gilteritinib konnte in klinischen Studien Vorteile im Gesamtüberleben und in der Remissionsrate gegenüber Chemotherapieregimen bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil zeigen. Somit kann durch Gilteritinib die Therapiesituation für Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären AML und FLT3-Mutation entscheidend verbessert werden.

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.

Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der AML

Bei der AML handelt es sich um eine heterogene hämatologische Erkrankung, die durch eine klonale Vermehrung myeloider Blasten im peripheren Blut, Knochenmark und/oder anderem Gewebe gekennzeichnet ist, welche zu einer Störung der Blutbildung führt (Deschler et al. 2006, Döhner et al. 2015, Mori et al. 2017, Gorcea et al. 2018, DGHO 2019). Laut Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) wurde in Deutschland im Jahr 2014 bei 13.700 Personen eine Leukämie diagnostiziert. Etwa 21 % der neu diagnostizierten Fälle waren akute myeloische Leukämien (RKI und GEKID 2017).

Zur Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz der AML in Deutschland wurde eine Datenbankabfrage auf der Homepage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) herangezogen (Astellas Pharma GmbH 2019). Das ZfKD am RKI führt die bevölkerungsbezogenen Daten der Landeskrebsregister in Deutschland auf Bundesebene zusammen. Da noch keine flächendeckende und vollzählige Datenerfassung erreicht wurde, ist die Angabe des RKI mit einem gewissen Maß an Unsicherheit verbunden. Mit einer geschätzten Vollständigkeit von mindestens 90 % in zwölf, bzw. 95 % in sieben Bundesländern sind die Analysen in Fachkreisen dennoch anerkannt und wurden bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation AML herangezogen (Novartis Pharma GmbH 2017, RKI und GEKID 2017, Pfizer Pharma GmbH 2018). Die interaktive Datenbank des ZfKD liefert Informationen zu Neuerkrankungs-, Sterbe- und Überlebensraten sowie Prävalenzen bestimmter Krebsarten. Mithilfe der Wertefilter und unter Verwendung des ICD-10-Codes C92.0 wurden die Daten zur Inzidenz des aktuellsten verfügbaren Jahres 2014 für die AML abgefragt (Astellas Pharma GmbH 2019).

Die geschlechtsspezifische Inzidenz der AML für das Jahr 2014 ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Laut ZfKD-Datenbankabfrage sind im Jahr 2014 insgesamt 2.730 Personen an einer AML erkrankt. Männer waren tendenziell häufiger von einer AML betroffen als Frauen (1.423 Männer vs. 1.307 Frauen).

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz der AML im Jahr 2014 gemäß ZfKD-Datenbankabfrage

Jahr	Weiblich	Männlich	Gesamt
Inzidenz			
2014	1.307	1.423	2.730
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019)			

Bei der AML handelt es sich um eine altersabhängige Erkrankung, die nur in sehr wenigen Fällen in minderjährigen Patienten auftritt. Tabelle 3-4 fasst die Anzahl der Neuerkrankungen des Jahres 2014 zusammen. Es zeigt sich anhand der Daten, dass unabhängig vom Geschlecht, das Risiko an AML zu erkranken mit höherem Alter deutlich ansteigt und zwischen 70 und 80 Jahren seinen Höhepunkt erreicht (Abbildung 3-3).

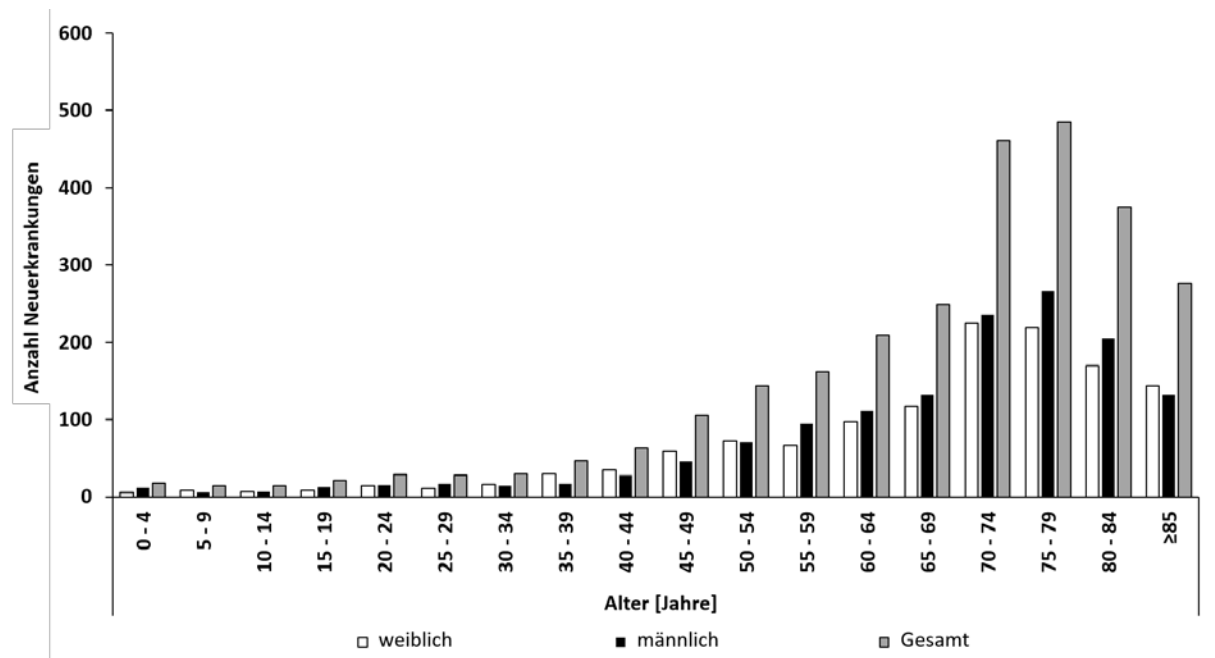


Abbildung 3-3: AML-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2014 gemäß den Angaben des ZfKD

(Astellas Pharma GmbH 2019)

Eine Registerdatenabfrage über das ZfKD ist nur für die Grunderkrankung AML möglich. Zudem sind von der Datenbank ausschließlich Informationen zur Inzidenz der Erkrankung, nicht aber zur Prävalenz abrufbar. Aufgrund der hohen Mortalitätsrate wird annähernd davon ausgegangen, dass die Anzahl der inzidenten Fälle mit der Prävalenz in der Indikation AML gleichzusetzen ist.

Herleitung der Anzahl erwachsener Patienten mit FLT3-Mutation, die nach Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär sind

Die Zielpopulation von Gilteritinib in dem im vorliegenden Dossier beschriebenen Anwendungsgebiet ist als die Anzahl der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-versicherten, erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation definiert. Derzeit steht keine Datenquelle zur Verfügung, die die Zielpopulation von Gilteritinib verlässlich quantifiziert. Insbesondere aufgrund der Seltenheit der rezidivierten oder refraktären AML und den damit einhergehenden, niedrigen Fallzahlen, ist die Verfügbarkeit von verlässlichen Daten bezüglich der Prävalenz der rezidivierten oder refraktären AML sehr limitiert. Daher wurde die Zielpopulation in mehreren Schritten hergeleitet. Abbildung 3-4 zeigt die einzelnen Herleitungsschritte der GKV-Zielpopulation von Gilteritinib.

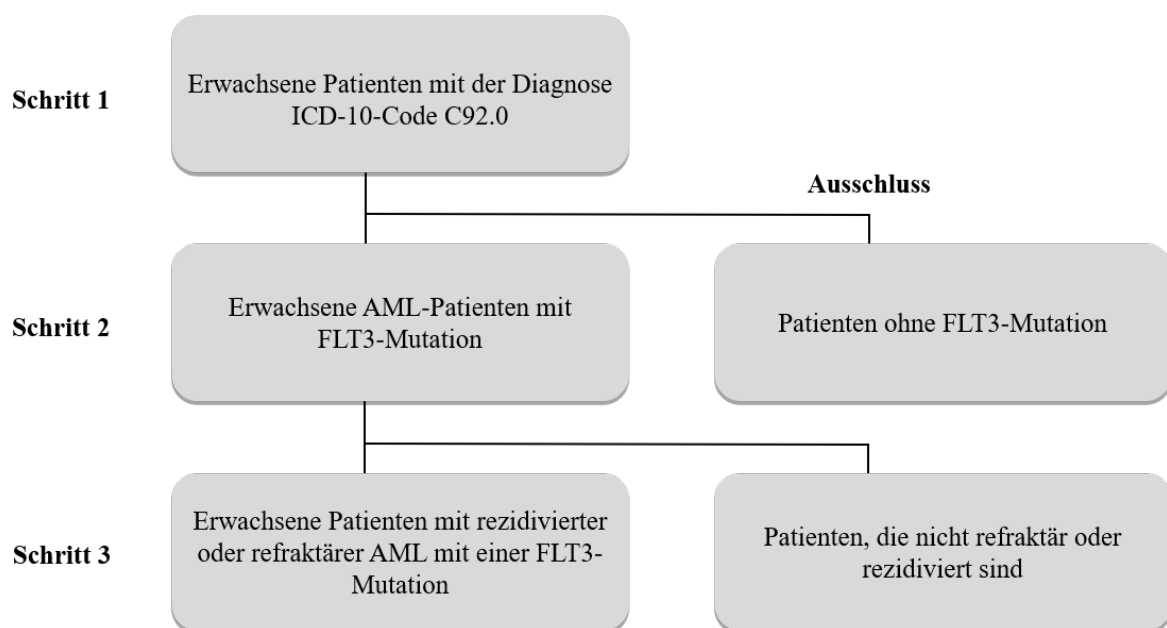


Abbildung 3-4: Herleitungsschritte zur Berechnung der Zielpopulation von Gilteritinib im Anwendungsgebiet Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die einzelnen Herleitungsschritte und die in Zusammenhang mit der Herleitung einhergegangenen Unsicherheiten sind im Folgenden detailliert beschrieben. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte mittels Microsoft Excel®. Die ermittelten Patientenzahlen wurden kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

Schritt 1

Die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz der AML-Patienten in Deutschland erfolgte, wie eingangs beschrieben, auf Grundlage einer Datenbankabfrage auf der Homepage des ZfKD (Astellas Pharma GmbH 2019). Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung wurden aufgrund der hohen Mortalitätsrate und kurzen Überlebensdauer der Patienten gleichgesetzt. Dieses Vorgehen wurde in einer früheren Nutzenbewertung durch das IQWiG nicht kritisiert (IQWiG 2018). Zudem wird von einer gleichbleibenden Inzidenz und Prävalenz ausgegangen. Als Grundgesamtheit wird die mittlere jährliche Inzidenz der Jahre 2009 - 2014 herangezogen und auf das Jahr 2019 übertragen (Tabelle 3-5).

Zur Bestimmung der Unsicherheit bei der Berechnung der Patientenzahlen wurde das Clopper-Pearson-Intervall bestimmt. Dieses Intervall gibt die Unter- und Obergrenze zu einem Konfidenzniveau von 95 % an. Die Berechnung erfolgte unter Berücksichtigung der aktuellen 13. Bevölkerungsvorausberechnung gemäß Statistischem Bundesamt (DESTATIS) anhand folgender Formel (DESTATIS 2019):

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETAINV} \left(\frac{\alpha}{2}; k; n-k+1 \right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_o = \text{BETAINV} \left(1 - \frac{\alpha}{2}; k+1; n-k \right)$$

n = Analytestichprobenumfang (Gesamtbevölkerung)

k = Studienwert (Inzidenz bzw. Prävalenz)

$\alpha = 0,05$

Tabelle 3-5: Inzidenz der AML (ICD-10 Code C92.0) in den Jahren 2009 - 2014 gemäß ZfKD-Datenbankabfrage

Jahr	Inzidenz der AML (Fallzahlen)		
	Weiblich	Männlich	Gesamt
2009	1.383	1.413	2.796
2010	1.413	1.479	2.892
2011	1.358	1.532	2.890
2012	1.293	1.483	2.776
2013	1.350	1.548	2.898
2014	1.307	1.423	2.730
Mittlere Inzidenz	1.351	1.480	2.830 ^a
a: Spanne berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall: 2.727 - 2.936. Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Zur Herleitung der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Gilteritinib wurde in Schritt 1 somit eine Patientenzahl von 2.830 (Spanne: 2.727 - 2.936) mit einer ICD-10-Code C92.0 Diagnose für das Jahr 2019 angenommen und diese für die Berechnungen in den folgenden Herleitungsschritten zu Grunde gelegt. Dabei handelt es sich um die mittlere jährliche Inzidenz unter Berücksichtigung aller Altersgruppen und schließt somit Patienten zwischen 0 und ≥ 85 Jahre ein. Da das Anwendungsgebiet von Gilteritinib ausschließlich erwachsene Patienten umfasst, müssen diejenigen Patienten unter 18 Jahren von dieser Grundgesamtheit abgezogen werden. Zur Bestimmung des Anteils minderjähriger Patienten an der Gesamtheit der AML-Patienten wurde auf die Daten des ZfKD aus dem Jahr 2014 zurückgegriffen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz der AML (ICD-10 Code C92.0) nach Alter und Geschlecht im Jahr 2014 gemäß ZfKD

Alter in Jahren	Weiblich	Männlich	Gesamt
0-4	6	12	18
5-9	8	6	14
10-14	7	7	14
15-19	8	13	21
20-24	14	15	29
25-29	11	17	28
30-34	16	14	30
35-39	30	17	47
40-44	35	28	63
45-49	59	46	105
50-54	73	71	144
55-59	67	95	162
60-64	98	111	209
65-69	117	132	249
70-74	225	236	461
75-79	219	266	485
80-84	170	205	375
≥ 85	144	132	276
Gesamt	1.307	1.423	2.730

Basierend auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD mit Datenstand vom 29.11.2017.
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der prozentuale Anteil der minderjährigen Patienten lässt sich näherungsweise ermitteln, da die Abfrage nur die in der Tabelle 3-6 dargestellten Alterskategorien erlaubt. Zusammengekommen wurden im Jahr 2014 46 Fälle von Patienten im Alter zwischen 0 und 14 Jahren

registriert. Daraus ergibt sich ein Anteil von 1,68 % an der Gesamtheit der AML-Fälle. Die Anzahl der unter 18-jährigen AML-Patienten wird unter der konservativen Annahme, dass die Verteilung der AML-Fälle innerhalb der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen annähernd gleich ist, hergeleitet. Für diese Altersgruppe wurden 21 Fälle ausgewiesen, von denen unter der Annahme der Gleichverteilung $3/5$ und damit gerundet 13 Fälle (0,48 %) auf die 15- bis 17-Jährigen und $2/5$, also gerundet 8 Fälle (0,29 %) auf die 18- bis 19-Jährigen entfallen. Zusammen mit den Patienten der Altersgruppe der 0- bis 14-Jährigen (1,68 %) wurde somit ein prozentualer Anteil von 2,16 % minderjährigen AML-Patienten bzw. 97,84 % erwachsenen AML-Patienten bestimmt.

Wird der Anteilswert von 97,84 % erwachsener AML-Patienten auf die ermittelte Anzahl Patienten mit ICD-10-Code C92.0 angewendet, ergibt sich daraus eine Anzahl von 2.769 Patienten (Spanne: 2.667 - 2.874) im Alter von mindestens 18 Jahren.

Die so für das Jahr 2019 ermittelten Patientenzahlen sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1)

Schritt	Anteil	Gesamt (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1		
Erwachsene Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C92.0	97,84 %	2.769 ^b (2.667 - 2.874) ^c
a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: Anteil erwachsener Patienten an der Gesamtpopulation der AML-Patienten. c: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Schritt 2

In das Anwendungsgebiet von Gilteritinib fallen nur AML-Patienten, die eine FLT3-ITD- bzw. FLT3-TKD-Mutation aufweisen und ein Rezidiv erlitten oder refraktär auf diese waren. Zur Herleitung der Zielpopulation war es daher notwendig, die Häufigkeit von FLT3-Mutationen bei AML-Patienten zu bestimmen, um Patienten ohne FLT3-Mutation in den folgenden Berechnungen ausschließen zu können. Die Bestimmung der prozentualen Häufigkeit der FLT3-ITD-Mutation und der FLT3-TKD-Mutation erfolgte auf Basis einer unsystematischen Literaturrecherche, bei der eine Vielzahl an Originalarbeiten identifiziert wurde, aus deren Angaben zur Mutationshäufigkeit ein Durchschnitt gebildet wurde (Tabelle 3-8). Übersichtsartikel wurden nicht berücksichtigt. Es wurden ausschließlich Publikationen mit einer Erhebung in Deutschland, Österreich und der Schweiz herangezogen.

Den identifizierten Arbeiten liegen verschiedene Fragestellungen zu Grunde, weswegen sie sich beispielsweise im Patientenkollektiv (z. B. sekundäre AML, neu diagnostizierte AML, rezidierte oder refraktäre AML) oder dem Detailgrad der Beschreibung der FLT3-Mutationen unterscheiden (z. B. nur Beschreibung der FLT3-ITD- oder der FLT3-TKD-Mutation versus Beschreibung der exakten Aminosäuresequenz, die mutiert ist). Lediglich drei Publikationen

beschreiben FLT3-Mutationen bei Patienten mit refraktärer und/oder rezidivierter AML, jedoch teilweise mit relativ kleiner Stichprobengröße von 35 bzw. 60 Patienten (Fiedler et al. 2003, Schnetzke et al. 2014). Schnetzke und Kollegen berichten von 21,7 % Patienten mit einer FLT3-ITD-Mutation (16 von 60 untersuchten Patienten) und 1,7 % Patienten mit einer FLT3-TKD-Mutation (1 von 60 untersuchten Patienten). Fiedler et al. beschreiben einen Anteil von 7 von 35 Patienten (20 %) mit einer FLT3-ITD-Mutation. FLT3-TKD-Mutationen wurden hier nicht untersucht.

In der Studie von Bacher et al. (2007) wurden insgesamt 4.130 Patienten mit AML eingeschlossen und auf ihren Mutationsstatus hin untersucht (Bacher et al. 2007). Davon wiesen 361 Patienten eine rezidierte AML auf. Für die FLT3-ITD-Mutation ergab sich ein Anteil von 27,7 % (83 von 300 auswertbaren Patientenproben), während sich für die FLT3-TKD-Mutation ein Anteil von 2,4 % (5 von 206 auswertbaren Proben) für Patienten mit rezidivierter AML ergab. Für die Gesamtheit, der in der Studie untersuchten AML-Patienten (mit *de novo*, sekundärer, therapiebedingter und rezidivierter AML zusammengefasst), lagen die Anteile bei 21,1 % für die FLT3-ITD-Mutation bzw. 4,7 % bei der FLT3-TKD-Mutation.

Aus den beschriebenen drei Studien als auch aus der Mehrheit der in Tabelle 3-8 aufgeführten Publikationen, die sowohl Anteile der FLT3-ITD- als auch der FLT3-TKD-Mutationen aufführen, geht nicht eindeutig hervor, wie mit Patienten, die beide Mutationen besitzen, verfahren wurde. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten sowohl der Gruppe der FLT3-ITD-positiven Patienten als auch den FLT3-TKD-positiven Patienten angerechnet wurden. Der Anteil der Patienten mit doppelter FLT3-ITD/TKD-Mutation wird in der Literatur mit 1 - 2 % angegeben (Grafone et al. 2012). Es ist daher davon auszugehen, dass eine Mehrfachzählung dieser Patienten insgesamt nur geringe Auswirkungen auf die mittlere Anzahl der Patienten mit FLT3-Mutation hätte.

Um den tatsächlichen Anteil von AML-Patienten mit FLT3-Mutationen möglichst genau abzubilden, wurden zur Herleitung der Zielpopulation Mittelwerte aus den Angaben der in Tabelle 3-8 gelisteten Arbeiten gebildet. Hieraus ergab sich eine mittlere Häufigkeit einer FLT3-ITD-Mutation bei AML-Patienten von 22,6 % mit einer Spanne von 11,9 - 30,5 %. Die mittlere Mutationshäufigkeit der FLT3-TKD betrug 6,8 % (Spanne 1,7 - 12,0 %) (Tabelle 3-8). Diese Werte stimmen in ihrer Größenordnung mit den im Nutzendossier von Midostaurin berichteten Angaben zu den Häufigkeiten der FLT3-Mutationen überein, in der auch internationale Studien herangezogen wurden (Novartis Pharma GmbH 2017, G-BA 2018a).

Aufgrund der Schwankungsbreite der Angaben und der Unklarheiten bezüglich möglicher Doppelzählung von Patienten, die beide Mutationen aufweisen, sind die Angaben zur Häufigkeit von FLT3-Mutationen mit Unsicherheiten behaftet.

Tabelle 3-8: Prävalenz von FLT3-Mutationen bei Patienten mit AML

Publikation	FLT3-ITD (in %)	FLT3-TKD (in %)	Erhebung in	Patienten mit
(Prassek et al. 2018) ^a	18,0	12,0	Deutschland	Neu diagnostizierter AML
(Nagel et al. 2017) ^a	18,9	6,2	Deutschland und Österreich	Neu diagnostizierter <i>de novo</i> , sekundärer oder therapiebedingter AML
(Ho et al. 2016)	18,2	k. A.	Deutschland	<i>De novo</i> oder sekundärer AML
(Metzeler et al. 2016)	30,0	k. A.	Deutschland	Neu diagnostizierter AML
(Papaemmanuil et al. 2016) ^a	22,0	7,7	Deutschland und Österreich	<i>De novo</i> , sekundärer oder therapiebedingter AML
(Meggendorfer et al. 2015) ^a	16,0	8,0	Deutschland	Sekundärer (nach MDS) AML
(Krauth et al. 2015) ^a	21,6	6,4	Deutschland und Österreich	<i>De novo</i> , sekundärer oder therapiebedingter AML
(Pastore et al. 2014)	30,0	k. A.	Deutschland	Neu diagnostizierter zytogenetisch normaler AML
(Schlenk et al. 2014)	30,5	k. A.	Deutschland und Österreich	Neu diagnostizierter AML
(Schnetzke et al. 2014) ^a	21,7	1,7	Deutschland	Refraktärer/rezidivierter AML
(Blau et al. 2013)	23,0	k. A.	Deutschland	<i>De novo</i> , sekundärer oder therapiebedingter AML
(Haferlach et al. 2012)	27,2	k. A.	Deutschland	Kariotypisch normaler AML
(Blau et al. 2011) ^a	29,0	10,0	Deutschland	<i>De novo</i> und sekundärer AML
(Dicker et al. 2010)	11,9	k. A.	Deutschland	Sekundärer AML
(Bacher et al. 2007) ^a	21,1	4,7	Deutschland	<i>De novo</i> , sekundärer, therapiebedingter oder rezidivierter AML
(Bacher et al. 2005) ^a	23,1	6,5	Deutschland	<i>De novo</i> oder sekundärer (nach MDS) AML
(Kuchenbauer et al. 2005) ^a	30,0	6,0	Deutschland	<i>De novo</i> , sekundärer oder therapiebedingter AML
(Scholl et al. 2005)	k. A.	8,0	Deutschland	AML (nicht näher benannt)

Publikation	FLT3-ITD (in %)	FLT3-TKD (in %)	Erhebung in	Patienten mit
(Tiesmeier et al. 2004) ^a	22,6	3,2	Deutschland	Neu diagnostizierter AML
(Fiedler et al. 2003)	20,0	k. A.	Deutschland und Schweiz	Refraktärer/rezidivierter AML
(Steddel et al. 2003)	19,2	k. A.	Deutschland	AML (nicht näher benannt)
(Schnittger et al. 2002)	23,3	k. A.	Deutschland	<i>De novo</i> , sekundärer oder therapiebedingter AML
(Thiede et al. 2002) ^a	20,4	7,7	Deutschland	<i>De novo</i> , sekundärer (nach MDS) oder therapiebedingter AML
Mittelwert	22,6	6,8	-	-
a: In der Publikation finden sich keine Angaben zu Patienten, die beide Mutationen aufweisen. Eine Doppeltzählung dieser Patienten kann nicht ausgeschlossen werden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Übertragen auf die in Schritt 1 ermittelte Anzahl der erwachsenen Patienten mit einer ICD-10-Code C92.0 Diagnose ergeben sich 626 Patienten mit einer FLT3-ITD-Mutation und 188 Patienten mit einer FLT3-TKD-Mutation. Anhand dieser Daten errechnet sich für die Zielpopulation in Schritt 2 ein Wert von 814 erwachsenen AML-Patienten (Spanne: 759 - 872), bei denen eine FLT3-ITD- oder FLT3-TKD-Mutation vorliegt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 2)

Schritt	Anteil	Mittelwert (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1		
Erwachsene Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C92.0	97,84 %	2.769 (2.667 - 2.874) ^b
Schritt 2		
Erwachsene Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C92.0 und einer FLT3-Mutation	29,4 %	814 (759 - 872) ^b
a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Schritt 3

Schritt 3 diente der Herleitung derjenigen AML-Patienten, die eine FLT3-Mutation aufwiesen und nach einer AML-Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten hatten oder auf diese refraktär waren. Zur Bestimmung des Anteilswerts dieser Patienten liegen nach händischer Literaturrecherche keine öffentlich zugänglichen Daten vor, weshalb für die Quantifizierung Daten einer von Astellas im Jahr 2014 durchgeführten Ärztebefragung herangezogen wurden (Astellas Pharma Europe B.V. 2014). Hierbei handelt es sich um eine internetbasierte Befragung von je 30 Hämatologen bzw. Hämatonkologen der fünf europäischen Länder Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien.

Für das vorliegende Dossier wurde auf die Daten der Erhebung aus Deutschland zurückgegriffen. Abgefragt wurde hierbei, wie hoch die Anteile der nach Erstlinientherapie refraktären oder rezidierten Patienten mit FLT3-Mutation in der Behandlungspraxis der Ärzte ist. Aus diesen Angaben konnte abgeleitet werden, dass 47,7 % der AML-Patienten mit FLT3-Mutation nach einer Erstlinien-Chemotherapie eine refraktäre Erkrankung aufweisen und weitere 27,6 % ein Rezidiv erleiden. Zusammengenommen bilden diese Anteile, also 75,3 %, die Obergrenze der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Gilteritinib. Als Untergrenze wird der Anteil der Patienten, der gemäß Befragung eine Zweitlinien-Chemotherapie erhielt, angesetzt, da bei diesen davon ausgegangen werden kann, dass sie nach Erstlinientherapie refraktär oder rezidiert waren. Dieser betrug 33,5 % (Astellas Pharma Europe B.V. 2014). Der Mittelwert von Ober- und Untergrenze liegt bei 54,4 %.

Werden der Anteilswert von 54,4 % und die Ober- bzw. Untergrenze auf die in Schritt 2 ermittelte Anzahl Patienten mit ICD-10-Code C92.0 und FLT3-Mutation angewendet, ergeben sich daraus 443 Patienten (Spanne: 254 - 657) mit einer rezidierten oder refraktären AML.

Tabelle 3-10: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 3)

Schritt	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Mittelwert (Unter-/Obergrenze)^a
Schritt 1		
Erwachsene Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C92.0	97,84 %	2.769 (2.667 - 2.874) ^b
Schritt 2		
Erwachsene Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C92.0 und einer FLT3-Mutation	29,4 %	814 (759 - 872) ^b
Schritt 3		
Erwachsene Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C92.0 und einer FLT3-Mutation, die rezidiert oder refraktär sind	54,4 % (33,5 - 75,3 %)	443 (254 - 657) ^c
<p>a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall. c: Spanne von 33,5 - 73,5 % angewendet auf das in Schritt 2 ermittelte Clopper-Pearson-Intervall. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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.

Für die Prognose der AML in den nächsten fünf Jahren wurden die Daten des ZfKD zur Inzidenz der Jahre 2009 - 2014 herangezogen. In Tabelle 3-5 ist die Inzidenz dieser Jahre dargestellt. Die mittlere jährliche Anzahl der AML-Neuerkrankungen von 2009 bis 2014 betrug 2.830, wobei die Anzahl neuerkrankter Männer stets über der Anzahl der Frauen lag (Tabelle 3-5). Innerhalb dieses Zeitraums unterlagen die Fallzahlen keiner deutlichen Schwankung. Demzufolge ergeben sich keine eindeutigen Hinweise auf eine Veränderung der AML-Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre, sodass von keiner nennenswerten Steigerung ausgegangen wird. Auf dieser Basis wurde für die Jahre 2020 bis 2024 geschätzt, dass sich die Anzahl der AML-Neuerkrankungen innerhalb der von 2009 bis 2014 beobachteten Spanne von 2.730 - 2.898 Neuerkrankungen befinden wird.

Wie bereits beschrieben wird davon ausgegangen, dass aufgrund der hohen Mortalitätsrate Inzidenz und Prävalenz gleichzusetzen sind.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Gilteritinib (XOSPATA™)	443 (254 - 657)	389 (223 - 576)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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.

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel ist in Tabelle 3-12 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-12: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019 (Schritt 1 bis 4)

Schritt	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Mittelwert (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1		
Erwachsene Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C90	97,84 %	2.769 (2.667 - 2.874) ^b
Schritt 2		
Erwachsene Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C92.0 und einer FLT3-Mutation	29,4 %	814 (759 - 872) ^b
Schritt 3		
Erwachsene Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C92.0 und einer FLT3-Mutation rezidiert oder refraktär sind	54,4 % (33,5 - 75,3 %)	443 (254 - 657) ^c
Schritt 4		
GKV-versicherte erwachsene Patienten mit Diagnose ICD-10-Code C92.0 und einer FLT3-Mutation rezidiert oder refraktär sind	87,7 %	389 (223 - 576) ^d
<p>a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Intervall. c: Spanne von 33,5 - 75,5 % angewendet auf das in Schritt 2 ermittelte Clopper-Pearson-Intervall. d: Anteil von 87,7 % GKV-Versicherten angewendet auf die in Schritt 3 ermittelte Unter- und Obergrenze. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde unter Verwendung öffentlich zugänglicher Daten des ZfKD, der in Tabelle 3-8 genannten Primärpublikationen und einer von Astellas durchgeführten Ärztebefragung ermittelt (Abschnitt 3.2.3).

Zur Herleitung des Anteils der Patienten, der in der gesetzlichen Krankenkasse versichert ist, wurden die Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten gemäß Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und die Angaben zur deutschen Gesamtbevölkerung gemäß DESTATIS herangezogen. Laut BMG betrug die Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2018 72.781.000 (BMG 2019). Die Bevölkerungszahl betrug gemäß DESTATIS 83.019.213 Personen (DESTATIS 2019). Auf Basis dieser Daten wurde der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland mit 87,7 % ermittelt. Angewendet auf die in Schritt 3 bestimmte Anzahl erwachsener AML-Patienten mit FLT3-Mutationen, die nach einer AML-Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär waren, ergibt sich eine Anzahl von 389 (223 - 576) Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2019.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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
Gilteritinib (XOSPATA™)	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	erheblich	389 (223 - 576)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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, für die ein therapeutische bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Gilteritinib.

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.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen mittels händischer Literaturrecherchen identifiziert und Astellas bekannte Literatur herangezogen.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz basieren auf Datenbankabfragen des ZfKD, Angaben des Statistischen Bundesamtes sowie aus Primär- und Sekundärliteratur, die Astellas bekannt war oder durch eine händische Literaturrecherche ermittelt wurde sowie einer von Astellas durchgeführten Ärztebefragung.

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. Arber D.A., Orazi A., et al. 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127(20): 2391-2405.
2. Astellas Pharma Europe B.V. 2014. Astellas AML FLT3 Patient Flow Review and ASP2215 Potential Evaluation.
3. Astellas Pharma Europe B.V. 2019. Fachinformation XOSPATA 40 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2019).
4. Astellas Pharma GmbH. 2019. Herleitung der Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation.
5. Bacher U., Kern W., et al. 2005. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 90(11): 1502-1510.
6. Bacher U., Haferlach T., et al. 2007. A comparative study of molecular mutations in 381 patients with myelodysplastic syndrome and in 4130 patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 92(6): 744-752.
7. Bennett J.M., Catovsky D., et al. 1976. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology* 33(4): 451-458.
8. Bernstein L.H., David G., et al. 2012. Converting Hematology Based Data into an Inferential Interpretation. *Hematology - Science and Practice*.

9. Blau O., Baldus C.D., et al. 2011. Mesenchymal stromal cells of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia patients have distinct genetic abnormalities compared with leukemic blasts. *Blood* 118(20): 5583-5592.
10. Blau O., Berenstern R., et al. 2013. Molecular analysis of different FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 54(1): 145-152.
11. Bloomfield C.D., Estey E., et al. 2018. Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? *Blood Rev* 32(5): 416-425.
12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2019. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: März 2019.
13. Bose P., Vachhani P., et al. 2017. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 18(3): 17.
14. Brandts C., Kim A., et al. 2018. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige, Kompetenznetz Leukämien.
15. Breems D.A., Van Putten W.L., et al. 2005. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23(9): 1969-1978.
16. Büchner T., Berdel W.E., et al. 2009. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(1): 61-69.
17. Burnett A.K., Russell N.H., et al. 2012. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30(32): 3924-3931.
18. Burnett A.K., Russell N.H., et al. 2013. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31(27): 3360-3368.
19. Cheson B.D., Bennett J.M., et al. 2003. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21(24): 4642-4649.
20. Chevallier P., Labopin M., et al. 2011. A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogenous leukaemia patients: a GOELAMS study. *Leukemia* 25(6): 939-944.
21. Daver N., Schlenk R.F., et al. 2019. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia* 33(2): 299-312.
22. De Kouchkovsky I. & Abdul-Hay M. 2016. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood cancer journal* 6(7): e441.
23. Deschler B. & Lubbert M. 2006. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 107(9): 2099-2107.
24. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2019. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=B446E0FEA483BA21FF211A7827160FB_F.GO_1_2?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12411-0001&levelindex=1&levelid=1571393873415&index=1

25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). 2018. Akute Myeloische Leukämie - Sorafenib als Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation bei FLT3-ITD positiver AML (SORMAIN Studie, Abstract 661).
26. 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/>
27. Dicker F., Haferlach C., et al. 2010. Mutation analysis for RUNX1, MLL-PTD, FLT3-ITD, NPM1 and NRAS in 269 patients with MDS or secondary AML. *Leukemia* 24(8): 1528-1532.
28. Döhner H., Weisdorf D.J., et al. 2015. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 373(12): 1136-1152.
29. Döhner H., Estey E., et al. 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129(4): 424-447.
30. European Medicines Agency (EMA). 2019. Orphan Maintenance Assessment Report: Xospata (gilteritinib) Treatment of acute myeloid leukaemia EU/3/17/1961.
31. Estey E.H. 2000. Treatment of relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 14(3): 476-479.
32. Fey M.F., Buske C., et al. 2013. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 24 Suppl 6: vi138-143.
33. Fiedler W., Mesters R., et al. 2003. A phase 2 clinical study of SU5416 in patients with refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 102(8): 2763-2767.
34. Fischer T., Stone R.M., et al. 2010. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(28): 4339-4345.
35. Forman S.J. & Rowe J.M. 2013. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood* 121(7): 1077-1082.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Midostaurin (akute myeloische Leukämie).
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018b. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Midostaurin.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-201.
39. 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.
40. 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.

41. Haferlach T., Bacher U., et al. 2012. Amount of bone marrow blasts is strongly correlated to NPM1 and FLT3-ITD mutation rate in AML with normal karyotype. *Leuk Res* 36(1): 51-58.
42. Ho A.D., Schetelig J., et al. 2016. Allogeneic Stem Cell Transplantation Improves Survival in Patients with Acute Myeloid Leukemia Characterized by a High Allelic Ratio of Mutant FLT3-ITD. *Biol Blood Marrow Transplant* 22(3): 462-469.
43. Hulegardh E., Nilsson C., et al. 2015. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol* 90(3): 208-214.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2018. IQWiG-Berichte - Nr. 680. Gemtuzumab Ozogamicin (akute myeloische Leukämie) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung G18-09. Version: 1.0. Stand: 27.11.2018.
45. Juliusson G., Lazarevic V., et al. 2012. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 119(17): 3890-3899.
46. Krauth M.T., Alpermann T., et al. 2015. WT1 mutations are secondary events in AML, show varying frequencies and impact on prognosis between genetic subgroups. *Leukemia* 29(3): 660-667.
47. Kuchenbauer F., Kern W., et al. 2005. Detailed analysis of FLT3 expression levels in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 90(12): 1617-1625.
48. Kuykendall A., Duployez N., et al. 2018. Acute Myeloid Leukemia: The Good, the Bad, and the Ugly. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 38: 555-573.
49. Lagunas-Rangel F.A., Chávez-Valencia V., et al. 2017. Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *International journal of hematology-oncology and stem cell research* 11(4): 328-339.
50. Medeiros B.C. 2018. Is there a standard of care for relapsed AML? *Best Pract Res Clin Haematol* 31(4): 384-386.
51. Meggendorfer M., de Albuquerque A., et al. 2015. Karyotype evolution and acquisition of FLT3 or RAS pathway alterations drive progression of myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia. *Haematologica* 100(12): e487-490.
52. Metzeler K.H., Herold T., et al. 2016. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 128(5): 686-698.
53. 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.
54. Nagel G., Weber D., et al. 2017. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol* 96(12): 1993-2003.
55. Novartis Pharma GmbH. 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Midostaurin (Rydapt®). Modul 3 A. Stand: 06.10.2017.
56. Papaemmanuil E., Gerstung M., et al. 2016. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 374(23): 2209-2221.
57. Pastore F., Dufour A., et al. 2014. Combined molecular and clinical prognostic index for relapse and survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32(15): 1586-1594.
58. Pfizer Pharma GmbH. 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Gemtuzumab Ozagamicin (MYLOTARG®). Modul 3A. Stand: 29.08.2018.

59. Prassek V.V., Rothenberg-Thurley M., et al. 2018. Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older. *Haematologica* 103(11): 1853-1861.
60. Ramos N.R., Mo C.C., et al. 2015. Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical medicine* 4(4): 665-695.
61. Rashidi A., Weisdorf D.J., et al. 2018. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults. *British journal of haematology* 181(1): 27-37.
62. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (RKI). 2010. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes., Robert Koch-Institut.
63. Robert Koch-Institut (Zentrum für Krebsregisterdaten) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI und GEKID). 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe.
64. Roboz G.J., Rosenblat T., et al. 2014. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator choice in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32(18): 1919-1926.
65. Röllig C., Bornhauser M., et al. 2011. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29(20): 2758-2765.
66. Schlenk R.F., Kayser S., et al. 2014. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood* 124(23): 3441-3449.
67. Schnetzke U., Fix P., et al. 2014. Efficacy and feasibility of cyclophosphamide combined with intermediate- dose or high-dose cytarabine for relapsed and refractory acute myeloid leukemia (AML). *J Cancer Res Clin Oncol* 140(8): 1391-1397.
68. Schnittger S., Schoch C., et al. 2002. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 100(1): 59-66.
69. Scholl S., Krause C., et al. 2005. Specific detection of Flt3 point mutations by highly sensitive real-time polymerase chain reaction in acute myeloid leukemia. *J Lab Clin Med* 145(6): 295-304.
70. Steudel C., Wermke M., et al. 2003. Comparative analysis of MLL partial tandem duplication and FLT3 internal tandem duplication mutations in 956 adult patients with acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 37(3): 237-251.
71. Stone R.M., DeAngelo D.J., et al. 2005. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood* 105(1): 54-60.
72. Stone R.M., Mandrekar S.J., et al. 2017. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 377(5): 454-464.
73. Szer J. 2012. The prevalent predicament of relapsed acute myeloid leukemia. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2012: 43-48.
74. Thiede C., Steudel C., et al. 2002. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 99(12): 4326-4335.

75. Thol F., Schlenk R.F., et al. 2015. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood* 126(3): 319-327.
76. Tiesmeier J., Muller-Tidow C., et al. 2004. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res* 28(10): 1069-1074.
77. Walter R.B., Taylor L.R., et al. 2013. Outpatient management following intensive induction or salvage chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O* 11(9): 571-577.
78. Weinberg O.K., Sohani A.R., et al. 2017. Diagnostic work-up of acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 92(3): 317-321.
79. Weltermann A., Fonatsch C., et al. 2004. Impact of cytogenetics on the prognosis of adults with de novo AML in first relapse. *Leukemia* 18(2): 293-302.

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 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Gilteritinib				
Gilteritinib XOSPATA™	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	kontinuierlich 120 mg oral (3 Tabletten à 40 mg) 1x täglich	1	365
			1	180 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
<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 Behandlung mit XOSPATA sollte so lange fortgesetzt werden, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monate in Betracht zu ziehen, da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der vorhergehenden Tabelle 3-14 wurden die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sowie zur Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen zusammengefasst. Als Grundlage diente die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels.

Zu bewertendes Arzneimittel

Gilteritinib

Der Behandlungsmodus von Gilteritinib wurde der Fachinformation von XOSPATA entnommen (Astellas Pharma Europe B.V. 2019). Die Behandlung mit XOSPATA sollte so lange fortgesetzt werden, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. Gemäß Fachinformation ist bei fortbestehendem klinischen Nutzen keine maximale Behandlungsdauer festgelegt. Dementsprechend wird von einer kontinuierlichen Gabe über ein Jahr mit einer Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen.

Da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann, ist die Weiterbehandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monate in Betracht zu ziehen. Deshalb wird bei der Beschreibung der Kosten in Abschnitt 3.3 ergänzend eine Behandlungsdauer von sechs Monaten dargestellt. Zur Berechnung werden hierbei 30 Tage pro Monat und damit eine Behandlungszeit von 180 Tagen zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nicht zutreffend

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Gilteritinib			
Gilteritinib XOSPATA™	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	kontinuierlich 120 mg oral (3 Tabletten à 40 mg) 1x täglich	365
			180 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			
<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 Behandlung mit XOSPATA sollte so lange fortgesetzt werden, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monate in Betracht zu ziehen, da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Zielpopulation von Gilteritinib, erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation, entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Gilteritinib				
Gilteritinib XOSPATA™	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	365	120,00 mg	43.800,00 mg
		180 ^a	120,00 mg	21.600,00 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
a: Die Behandlung mit XOSPATA sollte so lange fortgesetzt werden, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monate in Betracht zu ziehen, da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurden die Fachinformation von XOSPATA verwendet (Astellas Pharma Europe B.V. 2019). Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch erfolgen in Milligramm (mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Gilteritinib XOSPATA™ (PZN 15660883) 84 Filmtabletten à 40 mg	22.732,77	21.436,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung des Arzneimittelpreises wurden vom Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) abgezogen. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,77 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beträgt 7 %, welcher auf den Herstellerabgabepreis (HAP) angerechnet wird.

Der HAP von Gilteritinib beträgt 18.500 € für 84 Tabletten à 40 mg. Zuzüglich eines Großhandelshöchstzuschlags von 38,50 € (3,15 % des HAP aber maximal 37,80 € zzgl. 0,70 €) ergibt sich ein Apothekeneinkaufspreis von 18.538,50 €. Der Apothekenverkaufspreis von 22.732,77 € berechnet sich aus der Mehrwertsteuer von 19 %, und dem Apothekenzuschlag von 3 % + 8,35 € + 0,16 € Abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerabschlags von 7 % des HAP ergeben sich tatsächliche Kosten von 21.436,00 €.

Tabelle 3-18: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Gilteritinib

	Herstellerabgabepreis (HAP) für eine Packung XOSPATA™, 84 Filmtabletten à 40 mg	18.500,00 €	
+	Großhandelshöchstzuschlag (3,15 % auf HAP [maximal 37,80 €] + 0,70 €)	38,50 €	§ 2 AMPreisV Großhandelszuschläge für Fertigarzneimittel
=	Apothekeneinkaufspreis (AEP)	18.538,50 €	
+	Apothekenzuschlag (3 % auf AEP + 8,35 € + 0,16 €)	564,67 €	§ 3 (1) AMPreisV Apothekenzuschläge für Fertigarzneimittel
=	Netto-Apothekenverkaufspreis (Netto-AVP)	19.103,17 €	
+	Mehrwertsteuer (19 %)	3.629,60 €	
=	Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	22.732,77 €	
-	Gesetzlicher Apothekenabschlag (1,77 €)	1,77 €	§ 130 SGB V Rabatt
-	Gesetzlicher Herstellerabschlag (7 % vom HAP)	1.295,00 €	§ 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer
=	GKV Kosten des Arzneimittels	21.436,00 €	

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Gilteritinib				
Bei kontinuierlicher Gabe über 365 Tage				
Gilteritinib XOSPATA™	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	Kreatinphosphokinase	1 vor Beginn der Behandlung 1 nach 15 Tagen danach monatlich	13
		Kalium	1 vor Beginn der Behandlung 1 nach 8 Tagen 1 nach 15 Tagen je 1 in den folgenden 3 Monaten	6
		Magnesium	1 vor Beginn der Behandlung 1 nach 8 Tagen 1 nach 15 Tagen je 1 in den folgenden 3 Monaten	6
		Elektrokardiographische Untersuchung	1 vor Beginn der Behandlung 1 nach 8 Tagen 1 nach 15 Tagen je 1 in den folgenden 3 Monaten	6
Bei kontinuierlicher Gabe für 180 Tage ^a				
Gilteritinib XOSPATA™	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	Kreatinphosphokinase	1 vor Beginn der Behandlung 1 nach 15 Tagen danach monatlich	7
		Kalium	1 vor Beginn der Behandlung 1 nach 8 Tagen 1 nach 15 Tagen je 1 in den folgenden 3 Monaten	6

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
		Magnesium	1 vor Beginn der Behandlung 1 nach 8 Tagen 1 nach 15 Tagen je 1 in den folgenden 3 Monaten	6
		Elektrokardiographische Untersuchung	1 vor Beginn der Behandlung 1 nach 8 Tagen 1 nach 15 Tagen je 1 in den folgenden 3 Monaten	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
a: Die Behandlung mit XOSPATA sollte so lange fortgesetzt werden, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monate in Betracht zu ziehen, da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation von Gilteritinib (XOSPATA) soll vor Beginn der Gilteritinib-Therapie der FLT3-Mutationsstatus überprüft sowie die Serumchemie, inklusive der Kreatinphosphokinase untersucht werden. Diese Untersuchung soll nach 15 Tagen und danach jeden Monat wiederholt werden. Da sowohl die Überprüfung des FLT3-Status als auch der Serumchemie Teil der Routinediagnostik sind, fallen diese Kosten nicht zusätzlich durch die Behandlung mit Gilteritinib an und werden hier nicht dargestellt.

Da es unter Gilteritinib-Therapie zu kardialen ventrikulären Repolarisationszeit (QT-Intervall) Verlängerungen kommen kann, soll vor Behandlungsbeginn mit Gilteritinib, an den Tagen 8 und 15 des ersten Zyklus sowie vor Beginn der nächsten drei Behandlungsmonate jeweils ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet werden. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann die QT-Intervall Verlängerung verstärken und ist vor Beginn und während der Behandlung zu korrigieren.

Die in Deutschland existierende Onkologievereinbarung wurde nicht in der Kostenberechnung berücksichtigt, da die Höhe der Honorare für die Gebührenordnungspositionen der Onkologievereinbarung mit der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung regional vereinbart wird und damit von Region zu Region unterschiedlich ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kreatinphosphokinase (EBM 32074)	0,25
Kalium (EBM 32081)	0,25
Magnesium (EBM 32248)	1,40
Elektrokardiographische Untersuchung (EBM 27320)	8,66
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (KBV 2019)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformationen von Gilteritinib. Zur Berechnung der Kosten wird der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (Stand: Q4/2019) herangezogen (KBV 2019).

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (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 3-21: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Gilteritinib				
Bei kontinuierlicher Gabe über 365 Tage				
Gilteritinib XOSPATA™	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	Kreatinphosphokinase	3,25	724,75 - 1.872
		Kalium	1,50	334,50 - 864,00
		Magnesium	8,40	1.873,20 - 4.838,40
		Elektrokardiographische Untersuchung	51,96	11.587,08 - 29.928,96
Bei kontinuierlicher Gabe für 180 Tage ^a				
Gilteritinib XOSPATA™	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	Kreatinphosphokinase	1,75	390,25 - 1.008,00
		Kalium	1,50	334,50 - 864,00
		Magnesium	8,40	1.873,20 - 4.838,40
		Elektrokardiographische Untersuchung	34,64	11.587,08 - 29.928,96
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
<p>a: Die Behandlung mit XOSPATA sollte so lange fortgesetzt werden, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monate in Betracht zu ziehen, da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) 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 3-22: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Gilteritinib			
Bei kontinuierlicher Gabe über 365 Tage			
Gilteritinib XOSPATA™	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	Arzneimittel: 279.433,52	Arzneimittel: 62.313.675,82 - 160.953.709,74
		zusätzl. GKV-Kosten: 65,11	zusätzl. GKV-Kosten 14.519,53 - 37.503,36
		Summe: 279.498,63	Summe: 62.328.195,35 - 160.991.213,10
Bei kontinuierlicher Gabe für 180 Tage ^b			
Gilteritinib XOSPATA™	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	Arzneimittel: 137.802,83	Arzneimittel: 30.730.031,91 - 79.374.432,20
		zusätzl. GKV-Kosten: 63,61	zusätzl. GKV-Kosten 14.185,03 - 36.639,36
		Summe: 137.866,44	Summe: 30.744.216,94 - 79.411.071,56

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Behandlung mit XOSPATA sollte so lange fortgesetzt werden, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monate in Betracht zu ziehen, da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Jahrestherapiekosten pro Patient setzen sich aus den Arzneimittelkosten und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zusammen. Für die gesamte GKV-Zielpopulation werden diese Angaben mit der unteren und oberen Spanne der Zielpopulation multipliziert.

Lagen bereits für die Arzneimittelkosten oder die GKV-Leistungen, resultierend aus den Behandlungsmodi, Spannen vor, so wurde jeweils die untere Spanne der Kosten mit der unteren Spanne der GKV-Zielpopulation multipliziert und analog für die obere Spanne verfahren.

Für Gilteritinib ergeben sich bei einer kontinuierlichen Behandlung mit 365 Behandlungstagen pro Patient Jahrestherapiekosten von 279.498,63 € und von 62.328.195,35 € bis zu 160.991.213,10 € für die gesamte GKV-Zielpopulation. Bei einer Behandlungsdauer von 180 Tagen betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient 137.866,44 € und 30.744.216,94 € bis zu 79.411.071,56 € für die gesamte GKV-Zielpopulation.

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.

Gilteritinib ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 223 bis 576 geschätzt. Gilteritinib ist grundsätzlich für alle Patienten im Anwendungsgebiet zugänglich. Eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich in der Rezidivtherapie aufgrund fehlender Überlegenheit einer definierten Therapiestrategie aktuell noch keine Standardtherapie etabliert hat, nicht möglich (DGHO 2019).

Kontraindikation und Therapieabbruchraten

Gemäß der aktuellen Fachinformation von Gilteritinib liegen für die Anwendung folgende Kontraindikation vor (Astellas Pharma Europe B.V. 2019):

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Es ist nicht zu erwarten, dass Kontraindikationen in der klinischen Praxis bezüglich der Versorgungsanteile eine Rolle spielen werden.

In der Studie ADMIRAL war der häufigste Grund für einen Therapieabbruch die Krankheitsprogression (siehe Modul 4 A). Die mediane Behandlungsdauer mit Gilteritinib lag in der Studie bei 126 Tagen. Im Studienverlauf brachen 23,6 % der Teilnehmer die Behandlung mit Gilteritinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (siehe Modul 4 A). Es ist zu beachten, dass ein Transfer dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien mit einer hohen Unsicherheit behaftet wäre.

Versorgungssituation

Derzeit sind die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML limitiert, da es keine prospektiven, kontrollierten Studien zur Überlegenheit einer definierten Therapiestrategie gibt und deswegen ein klar definierter Therapiestandard fehlt.

Gemäß Fachinformation wird Gilteritinib eingenommen, so lange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht. In der Studie ADMIRAL variierte die Dauer der Behandlung mit Gilteritinib zwischen 4 und 885 Tagen, wobei die mediane Behandlungsdauer bei 126 Tagen lag. Unter der Annahme, dass sich diese Angaben auf die Versorgungsrealität übertragen lassen, kann von einer Überschätzung der in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten ausgegangen werden.

Patientenpräferenz

Daten zu Präferenzen von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML liegen nicht vor. Bei Gilteritinib handelt es sich um ein oral einzunehmendes Arzneimittel, dessen Überlegenheit gegenüber einer Salvage-Chemotherapie in der Studie ADMIRAL gezeigt wurde.

Da sich für die Behandlung von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML bisher noch keine Standardtherapie etabliert hat, wird insgesamt davon ausgegangen, dass der Patient sich der Empfehlung des Arztes anschließen wird.

Stationärer Versorgungsanteil

Aufgrund der oralen Applikationsform ist es nicht notwendig, die Behandlung stationär durchzuführen. Deshalb erfolgt hier keine gesonderte Betrachtung des stationären Bereichs.

Weitere Neuzulassungen

In etwa zeitgleich zur europäischen Zulassung von Gilteritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML und FLT3-Mutation, wird auch die Zulassung anderer neuer Therapien erwartet.

Inwieweit in den nächsten Jahren noch weitere Therapieregime für ein vergleichbares Anwendungsgebiet den Markt durchdringen werden bzw. wie sich der Einfluss weiterer Neuzulassungen auf die erwarteten Versorgungsanteile in den Folgejahren entwickelt, ist derzeit nicht abschätzbar.

Insgesamt lassen die genannten Angaben keine Quantifizierung des Einflusses auf die zu erwartenden Versorgungsanteile zu.

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.

Im Vergleich zu den in Abschnitt 3.3.5 genannten Jahrestherapiekosten für Gilteritinib werden in der Versorgungsrealität deutlich geringere Kosten erwartet. Da jedoch nicht abzuschätzen ist, wie sich der Marktanteil von Gilteritinib und anderen neuen Therapien verhalten wird, ist keine Quantifizierung möglich.

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.

Die Angaben zu der Dosierung und dem Behandlungsmodus entstammen der Fachinformation von XOSPATA (Astellas Pharma Europe B.V. 2019).

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen stammen ebenfalls aus der Fachinformation von XOSPATA (Astellas Pharma Europe B.V. 2019). Zur Berechnung wurde der EBM-Katalog herangezogen (KBV 2019).

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. Astellas Pharma Europe B.V. 2019. Fachinformation XOSPATA 40 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2019).
2. 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/>
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2019. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2019.

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.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von XOSPATA 40 mg Filmtabletten wurden der aktuellen Fachinformation von XOSPATA entnommen: Berücksichtigt wurde hierbei der gesamte Abschnitt 4 (Klinische Angaben) (Astellas Pharma Europe B.V. 2019).

Anwendungsgebiete

XOSPATA ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit XOSPATA sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

Vor der Einnahme von XOSPATA muss für den Patienten mit der rezidivierten oder refraktären AML das Vorliegen der FMS ähnlichen (like) Tyrosinkinase 3 (FLT3) Mutation (interne Tandemduplikationen [ITD] oder Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mithilfe eines validierten Tests bestätigt worden sein.

Die Behandlung von Patienten mit XOSPATA kann nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) wieder aufgenommen werden.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 120 mg Gilteritinib (drei 40-mg-Tabletten) einmal täglich.

Vor Beginn der Behandlung, am Tag 15 und danach monatlich während der Dauer der Behandlung ist die Serumchemie, einschließlich der Kreatinphosphokinase, zu überprüfen.

Vor Beginn der Behandlung mit Gilteritinib, am Tag 8 und am Tag 15 des ersten Zyklus sowie vor Beginn der nächsten drei Behandlungsmonate ist ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen für den Patienten durch XOSPATA besteht oder bis es zu einer nicht akzeptablen Toxizität kommt. Da ein Ansprechen verzögert auftreten kann, ist die Weiterbehandlung mit der verschriebenen Dosis für bis zu 6 Monate in Betracht zu ziehen, um ein klinisches Ansprechen zu ermöglichen.

Wird nach vierwöchiger Behandlung kein Ansprechen beobachtet (Patient erreichte keine CRc), kann die Dosis auf 200 mg (fünf 40 mg Tabletten) einmal täglich erhöht werden, sofern dies verträglich oder klinisch erforderlich ist.

Dosismodifikationen

Tabelle 3-23: Empfehlungen für Unterbrechung, Dosisreduktion und Absetzen der Behandlung mit XOSPATA bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML

Kriterien	Dosierung XOSPATA
Symptome eines Differenzierungssyndroms	<ul style="list-style-type: none"> Liegt der Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom vor, sind eine Kortikosteroidtherapie und eine hämodynamische Überwachung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Anwendung von Gilteritinib ist zu unterbrechen, wenn schwerwiegende Anzeichen und/oder Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der Gabe von Kortikosteroiden anhalten. Die Behandlung mit Gilteritinib ist mit derselben Dosis wieder aufzunehmen, wenn die Anzeichen und Symptome auf höchstens Grad 2^a zurückgegangen sind.
Symptome eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms	<ul style="list-style-type: none"> Gilteritinib ist abzusetzen.
QTc-Intervall >500 ms	<ul style="list-style-type: none"> Die Anwendung von Gilteritinib ist zu unterbrechen. Gilteritinib ist mit einer reduzierten Dosis (80 mg oder 120 mg^b) wieder aufzunehmen, wenn das QTc-Intervall innerhalb von 30 ms auf den Ausgangswert oder auf ≤480 ms zurückgekehrt ist.
QTc-Intervall erhöht auf >30 ms beim EKG am Tag 8 des ersten Zyklus	<ul style="list-style-type: none"> Bestätigung mit einem EKG am Tag 9 Falls bestätigt, eine Dosisreduzierung auf 80 mg oder 120 mg^b in Betracht ziehen.
Symptome einer Pankreatitis	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit Gilteritinib ist zu unterbrechen, bis die Pankreatitis abgeklungen ist. Die Behandlung mit Gilteritinib ist dann mit einer reduzierten Dosis (80 mg oder 120 mg^b) wieder aufzunehmen.
Andere Toxizität Grad 3 ^a oder höher, die vermutlich in Zusammenhang mit XOSPATA steht	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit Gilteritinib ist zu unterbrechen, bis die Toxizität abgeklungen oder bis auf Grad 1^a zurückgegangen ist. Die Behandlung mit Gilteritinib ist dann mit einer reduzierten Dosis (80 mg oder 120 mg^b) wieder aufzunehmen.

Kriterien	Dosierung XOSPATA
Geplante hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung mit Gilteritinib ist 1 Woche vor der Verabreichung des Konditionierungsregimes für eine HSZT zu unterbrechen • Die Behandlung kann 30 Tage nach der HSZT wieder aufgenommen werden, wenn das Engraftment erfolgreich war, der Patient keine > Grad 2 akute Graft versus Host Erkrankung (aGvHD) und eine CRc zeigte.^c
<p>a: Grad 1: gering, Grad 2: mäßig, Grad 3: schwerwiegend, Grad 4: lebensbedrohlich. b: Die Tagesdosis kann von 120 mg auf 80 mg oder von 200 mg auf 120 mg reduziert werden. c: Kombinierte komplette Remission (CRc) ist definiert als Remissionsrate aller CR (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zur Definition der CR), CRp [erreichte CR mit Ausnahme einer unvollständigen Plättchen Wiederherstellung (< 100 x 10⁹/l)] und CRi (alle Kriterien einer CR sind erreicht mit Ausnahme einer unvollständigen hämatologischen Wiederherstellung mit verbleibender Neutropenie < 1 x 10⁹/l mit oder ohne vollständige Plättchen Wiederherstellung).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

XOSPATA soll jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis ausgelassen oder nicht zum üblichen Zeitpunkt eingenommen wurde, soll die Dosis so bald wie möglich am gleichen Tag eingenommen werden und der Patient soll das übliche Behandlungsschema am nächsten Tag fortsetzen. Kommt es während der Einnahme zum Erbrechen, nimmt der Patient keine zusätzliche Dosis ein, sondern setzt das gewohnte Behandlungsschema am nächsten Tag fort.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. XOSPATA wird bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XOSPATA für Kinder mit einem Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor. Aufgrund einer *in vitro* nachgewiesenen Bindung an 5HT_{2B} (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation) besteht eine mögliche Auswirkung auf die Entwicklung des Herzens bei Patienten im Alter von unter 6 Monaten.

Art der Anwendung

XOSPATA ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Sie werden unzerkaut mit Wasser eingenommen und dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Differenzierungssyndrom

Gilteritinib wurde mit dem Auftreten eines Differenzierungssyndroms in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das Differenzierungssyndrom geht mit einer raschen Proliferation und Differenzierung von myeloischen Zellen einher und kann unbehandelt lebensbedrohlich oder tödlich sein. Zu den Symptomen und klinischen Befunden des Differenzierungssyndroms gehören Fieber, Dyspnoe, Pleuraerguss, Perikarderguss, Lungenödem, Hypotonie, rasche Gewichtszunahme, peripheres Ödem, Ausschlag und Nierenfunktionsstörung.

Wenn ein Differenzierungssyndrom vermutet wird, sind eine Kortikosteroidtherapie und eine hämodynamische Überwachung einzuleiten und bis zum Abklingen der Symptome fortzusetzen. Wenn schwerwiegende Anzeichen und/oder Symptome länger als 48 Stunden lang nach Beginn der Gabe von Kortikosteroiden anhalten, ist die Anwendung von XOSPATA zu unterbrechen, bis der Schweregrad der Anzeichen und Symptome zurückgeht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Kortikosteroide können nach dem Abklingen der Symptome ausgeschlichen werden und sollten mindestens 3 Tage lang verabreicht werden. Bei zu frühem Absetzen der Kortikosteroidtherapie können die Symptome des Differenzierungssyndroms erneut auftreten.

Um die behandelnden Ärzte und Patienten über das bedeutsame Risiko eines Differenzierungssyndroms zu informieren wird Schulungsmaterial erstellt. Dieses ist gedacht für Hämatologen, die Patienten mit Leukämie behandeln, inklusive AML, und für Patienten mit AML, denen XOSPATA verordnet wurde. Die Patienten erhalten eine Patientenkarte. Die Patientenkarte wird in die Verpackung beigelegt werden und der Inhalt wird als Teil des Wortlauts für die Etikettierung abgestimmt werden. Diese enthält:

- Informationen für den Patienten, dass die Behandlung mit XOSPATA ein Differenzierungssyndrom verursachen kann.
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome der Sicherheitsbedenken und Angaben darüber zu welchem Zeitpunkt ärztlicher Rat eingeholt werden sollte, wenn ein Differenzierungssyndrom vermutet wird.
- einen Warnhinweis für Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, die Patienten zu jeder Zeit behandeln können, auch im Notfall, mit dem Hinweis, dass der Patient XOSPATA einnimmt.

- Kontaktdaten des behandelnden Arztes, der XOSPATA verschreibt.
- Die Patientenkarte muss immer mitgeführt werden und jedem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vorgezeigt werden.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Bei Patienten, die XOSPATA erhielten, wurde über ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). PRES ist eine seltene, reversible neurologische Störung, die sich durch sich rasch entwickelnde Symptome wie Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit sowie Sehstörungen und neurologischen Störungen mit oder ohne gleichzeitige Hypertonie und Bewusstseinsstörungen äußert. Wenn ein PRES vermutet wird, ist es durch eine bildgebende Untersuchung, vorzugsweise eine Magnetresonanztomographie (MRT), des Gehirns zu bestätigen. Es wird empfohlen, XOSPATA bei Patienten, die ein PRES entwickeln, abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Verlängerung des QT-Intervalls

Im Zusammenhang mit Gilteritinib ist eine Verlängerung der kardialen ventrikulären Repolarisationszeit (QT-Intervall) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Die QT-Verlängerung kann in den beiden ersten Monaten der Behandlung mit Gilteritinib beobachtet werden. Daher ist vor Beginn der Behandlung, am Tag 8 und am Tag 15 des ersten Zyklus und vor Beginn der nächsten drei Behandlungsmonate je ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer relevanten Herzerkrankung in der Vorgeschichte. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Risiko für eine QT-Verlängerung erhöhen. Daher sind eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie vor Beginn und während der Behandlung mit XOSPATA zu korrigieren.

Bei Patienten mit $QTcF > 500$ ms ist die Behandlung mit XOSPATA zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Entscheidung, die Behandlung mit Gilteritinib nach Auftreten einer QT Verlängerung wieder aufzunehmen, sollte auf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko Abwägung basieren. Wenn die Behandlung mit XOSPATA mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen wird, ist 15 Tage nach Wiederaufnahme der Behandlung und vor Beginn der folgenden drei Behandlungsmonate ein EKG aufzuzeichnen. In klinischen Studien trat bei 12 Patienten ein $QTcF > 500$ ms auf. Bei drei Patienten wurde die Behandlung unterbrochen und wieder aufgenommen, ohne dass die QT-Verlängerung erneut auftrat.

Pankreatitis

Es wurde über Pankreatitis berichtet. Patienten, bei denen Zeichen und Symptome auftreten, die auf eine Pankreatitis hindeuten, müssen untersucht und überwacht werden. Die Anwendung von XOSPATA ist zu unterbrechen und kann mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, wenn die Anzeichen und Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gilteritinib wird primär durch Cytochrome P450, Familie 3, Subfamilie A (CYP3A)-Enzyme metabolisiert, welche durch eine Reihe von Begleitmedikamenten induziert oder gehemmt werden können.

Wirkung anderer Arzneimittel auf XOSPATA

CYP3A/Pgp-Induktoren

Die gleichzeitige Verwendung von XOSPATA mit starken CYP3A/Permeabilitäts-Glykoprotein (CYP3A/Pgp)-Induktoren (z. B. Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) ist zu vermeiden, da diese die Plasmakonzentrationen von Gilteritinib verringern können. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin (600 mg), einem starken CYP3A/Pgp-Induktor, bis zum Steady State zusammen mit einer Einzeldosis von 20 mg Gilteritinib wurde bei gesunden Probanden die mittlere maximale Konzentration (C_{\max}) von Gilteritinib um 27 % und die mittlere Area under the curve to infinity (AUC_{inf}) von Gilteritinib um 70 % reduziert, im Vergleich zu Probanden, denen nur eine Einzeldosis Gilteritinib verabreicht wurde.

CYP3A- und/oder Pgp-Inhibitoren

Starke Inhibitoren von CYP3A und/oder Pgp (z. B. Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Captopril, Carvedilol, Ritonavir, Azithromycin) können die Plasmakonzentrationen von Gilteritinib erhöhen. Eine Einzeldosis von 10 mg Gilteritinib, die zusammen mit Itraconazol (200 mg einmal täglich über 28 Tage), einem starken CYP3A- und/oder Pgp-Inhibitor, verabreicht wurde, führte bei gesunden Probanden zu einem ungefähr 20%igen Anstieg der mittleren C_{\max} und einem 2,2-fachen Anstieg der mittleren AUC_{inf} im Vergleich zu Probanden, die nur eine Einzeldosis Gilteritinib erhalten hatten. Die Gilteritinib-Exposition erhöhte sich bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML auf ungefähr das 1,5-Fache, wenn es zusammen mit einem starken CYP3A- und/oder Pgp-Inhibitor gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Gilteritinib als Inhibitor oder Induktor

Gilteritinib ist *in vivo* kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A4 oder Inhibitor von MATE1. Die Pharmakokinetik von Midazolam (ein empfindliches CYP3A4-Substrat) wurde nach einer einmal täglichen Verabreichung von Gilteritinib (300 mg) über 15 Tage bei Patienten mit FLT3-mutierter, rezidivierender oder refraktärer AML nicht signifikant beeinträchtigt (C_{\max} und AUC um etwa 10 % erhöht). Auch die Pharmakokinetik von Cephalexin (ein empfindliches MATE 1-Substrat) wurde nach einer einmal täglichen Verabreichung von Gilteritinib (200 mg) über 15 Tage bei Patienten mit FLT3-mutierter, rezidivierender oder refraktärer AML nicht signifikant beeinträchtigt (C_{\max} und AUC um weniger als 10 % verringert).

Wirkung von XOSPATA auf andere Arzneimittel

5HT_{2B}-Rezeptor oder unspezifischer Sigma-Rezeptor

Laut *in vitro*-Daten kann Gilteritinib die Wirkungen von Arzneimitteln vermindern, die sich gegen den 5-Hydroxytryptamin 2B (5HT_{2B})-Rezeptor oder einen nicht spezifischen Sigma-Rezeptor richten (z. B. Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin). Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit XOSPATA ist zu vermeiden, es sei denn, diese Anwendung wird als unumgänglich für die Versorgung des Patienten erachtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Für gebärfähige Frauen wird ein Schwangerschaftstest sieben Tage vor Beginn der Behandlung mit XOSPATA empfohlen. Gebärfähigen Frauen wird empfohlen, während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung eine wirksame Kontrazeption (Methoden mit einer Schwangerschaftsrate von unter 1 %) anzuwenden. Es ist nicht bekannt, ob Gilteritinib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva herabsetzen kann. Aus diesem Grund sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zur Verhütung anwenden. Zeugungsfähige Männer sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung und mindestens vier Monate nach der letzten Einnahme von XOSPATA eine wirksame Kontrazeption anzuwenden.

Schwangerschaft

Gilteritinib kann den Fetus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Es liegen keine oder nur begrenzte Daten bezüglich der Anwendung von Gilteritinib bei Schwangeren vor. Reproduktionsstudien an Ratten zeigten, dass Gilteritinib das fetale Wachstum unterdrückt, zum Tod des Embryos/Fetus führen kann und teratogen ist (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von XOSPATA während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht wirksam verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Gilteritinib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Verfügbare Daten aus Tiermodellen zeigen, dass Gilteritinib und seine Metaboliten in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden werden und über die Milch in den Geweben der gesäugten Ratten verteilt werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit XOSPATA und mindestens zwei Monate nach der letzten Dosis sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Es stehen keine Daten zur Wirkung von Gilteritinib auf die menschliche Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gilteritinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die XOSPATA einnahmen, wurde über Schwindelgefühl berichtet; dies sollte berücksichtigt werden, wenn die Fähigkeit eines Patienten zur Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beurteilt wird (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nebenwirkungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot für XOSPATA. Im Falle einer Überdosis müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden, und es ist eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung unter Berücksichtigung der langen Halbwertszeit von schätzungsweise 113 Stunden einzuleiten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Nicht zutreffend.

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.

Verschreibungspflichtig.

Die Behandlung mit XOSPATA sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

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

Nicht zutreffend.

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.

Es liegt für XOSPATA™ kein Annex IV des EPAR vor.

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

Nicht zutreffend.

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.

Die folgenden Angaben wurden dem EU Risikominimierungsplan entnommen (Astellas Pharma Inc. 2019).

Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-24: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
PRES	Routinemäßige Risikokommunikation <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8; • Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung empfehlen spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos: <ul style="list-style-type: none"> • Eine Empfehlung, die Behandlung mit Gilteritinib bei Patienten, die PRES entwickeln, abzusetzen, ist in der Produktinformation in Abschnitt 4.2 und 4.4 aufgeführt. 	Keine
Differenzierungssyndrom	Routinemäßige Risikokommunikation <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8; • Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung empfehlen spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung sind in der Produktinformation in Abschnitt 4.4 aufgeführt • Empfehlungen die Behandlung mit Gilteritinib zu unterbrechen, wenn schwere Anzeichen und/oder Symptome für länger als 48 Stunden nach der Initialisierung einer Kortikosteroidtherapie andauern sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Produktinformation aufgeführt. Die Gilteritinibbehandlung kann wieder mit derselben Dosis aufgenommen werden, wenn Anzeichen und Symptome sich zu Grad 2 oder niedriger verbessern. 	
Torsades de Pointes	Routinemäßige Risikokommunikation <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8; • Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4. Routinemaßnahmen zur Risikominimierung empfehlen spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Empfehlung bezüglich der EKG-Überwachung wird in der Produktinformation in den Abschnitten 4.2 und 4.4 aufgeführt; • Empfehlungen für die Behandlungsunterbrechung und/oder Dosisreduktion von Gilteritinib bei Patienten mit einem QTc > 500 ms mit Wiederaufnahme der Behandlung mit verringerter Dosis sobald das QT-Intervall zur Baseline oder ≤ 480 ms zurückkehrt sind in der Produktinformation in Abschnitt 4.2 und 4.4 bereitgestellt; • Abwägung die Gilteritinibdosis bei Patienten mit einer Veränderung der QTc an Tag 8 zur Baseline von > 30 ms zu reduzieren (wenn bestätigt) ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Produktinformation aufgeführt; • Eine Empfehlung zur Korrektur von Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie vor und während der Gabe von Gilteritinib ist in Abschnitt 4.4 der Produktinformation bereitgestellt, da Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie das Risiko einer QT-Verlängerung erhöhen können. 	
Pankreatitis	<p>Routinemäßige Risikokommunikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation: Abschnitt 4.2 und 4.4; • Packungsbeilage: Abschnitt 2. <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung empfehlen spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Empfehlung, Patienten mit auf Pankreatitis hindeutenden Symptomen zu evaluieren und zu überwachen wird in der Produktinformation in Abschnitt 4.4 aufgeführt. • Empfehlung der Behandlungsunterbrechung von Gilteritinib bis die Pankreatitis angeklungen ist, ist in Abschnitt 4.2 und 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Die Gilteritinibbehandlung kann in einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, wenn die Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis abgeklungen sind. 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Embryo-fötale Letalität, unterdrücktes fötales Wachstum und Teratogenität	Routinemäßige Risikokommunikation <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation: Abschnitte 4.4 und 4.6; • Packungsbeilage: Abschnitt 2. Routinemaßnahmen zur Risikominimierung empfehlen spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos: <ul style="list-style-type: none"> • Eine Empfehlung für gebärfähige Frauen während der Behandlung und für mindestens sechs Monate nach der letzten Gilteritinibdosis Empfängnisverhütung zu verwenden wird in der Produktinformation in den Abschnitten 4.4 und 4.6 aufgeführt; • Empfehlung für Frauen, die eine hormonelle Verhütungsmethode verwenden, zusätzlich eine Barrieremethode zu nutzen ist in Abschnitt 4.4 und 4.6 der Produktinformation aufgeführt; • Eine Empfehlung für Männer mit gebärfähigen Partnerinnen während der Behandlung und für mindestens vier Monate nach der letzten Gilteritinibdosis eine wirksame Empfängnisverhütung zu verwenden wird in der Produktinformation in den Abschnitten 4.4 und 4.6 aufgeführt. 	Keine
Schwerwiegende gastrointestinale Erkrankung	keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	
Augenerkrankung	keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	
Pulmonale unerwünschte Ereignisse	keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	
Sicherheit in Patienten mit renaler Einschränkung	keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	
Langzeit Sicherheit	keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	
Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Schulungsmaterial für Ärzte

Ziel

Behandelnden Ärzten Informationen zum Risiko des Differenzierungssyndroms zur Verfügung zu stellen, inklusive einer Beschreibung der Anzeichen und Symptome sowie dem Management des Differenzierungssyndroms.

Rationale für die zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung werden als notwendig erachtet, um das Risiko eines Differenzierungssyndroms zu minimieren. Das Risiko eines Differenzierungssyndroms ist im klinischen Kontext der AML wenig bekannt und Ärzte, die AML behandeln, sind mit der Diagnose und der Behandlung möglicherweise nicht vertraut. Das Differenzierungssyndrom ist eine potenziell tödliche Komplikation, die schnell voranschreitet, wenn eine Behandlung verzögert wird.

Zielgruppe und geplanter Verteilungsweg

Die geplante Zielgruppe beinhaltet Hämatologen, die Leukämiepatienten behandeln (inklusive AML) und Gilteritinib verschreiben würden.

Die vorgeschlagenen Verteilungswege umfassen eine pre-Launch Bereitstellung von Schulungsmaterial mit Informationen zum Risiko des Differenzierungssyndroms für Hämatologen, die Gilteritinib verschreiben würden.

Evaluierung der Wirksamkeit dieser Intervention und Erfolgskriterien

Prozessindikator

- Verfolgung und Maße der Verteilung des Schulungsmaterials (Anzahl des an Verschreiber verteilten Materials und Anzahl des an den Absender zurückgegebenen Materials)

Ergebnisindikator

- Es wurde eine nicht-interventionelle Post-Autorisierungsstudie (NI-PASS) vorgeschlagen, um die Effektivität des Schulungsmaterials für Ärzte zu evaluieren. Das Ziel dieser Umfrage bei potenziellen Verschreibern ist es, das klinische Wissen zu beurteilen. Kriterien für Schwellenwerte nach denen Wissen und Verständnis bewertet werden und einen Erfolg der Intervention anzeigen werden im Protokoll enthalten sein.
- Die Effektivität der Intervention wird auch anhand von Routinepharmakovigilanz und der Auswertung von Post-Marketing Reports des Differenzierungssyndroms ausgewertet werden. Dies dient der Auswertung von Trends, die eine Verzögerung im Erkennen von Symptomen oder Problemen, die in Verbindung zu einem Differenzierungssyndrom stehen, anzeigen. Eine Zusammenfassung der Bewertung wird im Gilteritinib PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) enthalten sein.

Patientenkarte

Ziel

Das Ziel ist Patienten Informationen zum Risiko des Differenzierungssyndroms zur Verfügung zu stellen, die sie mit sich tragen können. Die Informationen werden eine Beschreibung der Symptome und Anzeichen des Differenzierungssyndroms sowie Anweisungen medizinische Hilfe zu suchen, wenn ein Differenzierungssyndrom vermutet wird, umfassen.

Rationale für die zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung werden als notwendig erachtet, um das Risiko eines Differenzierungssyndroms zu minimieren. Das Differenzierungssyndrom ist eine potenziell tödliche Komplikation, die schnell voranschreitet, wenn eine Behandlung verzögert wird. Ein schneller Behandlungsbeginn ist essenziell für den Schutz der Gesundheit des Patienten.

Zielgruppe und geplanter Verteilungsweg

Die geplante Zielgruppe der Patientenkarte sind AML-Patienten, denen Gilteritinib verschrieben wurde. Die Karte wird Taschenformat haben und in der Verpackung enthalten sein, um dem Patienten direkt mit der Packungsbeilage und den Gilteritinib-Tabletten zur Verfügung zu stehen.

Evaluierung der Wirksamkeit dieser Intervention und Erfolgskriterien

Prozessindikator

- Die Patientenkarte wird in jeder neuen Packung des Produktes enthalten sein und Maßnahmen zur Qualitätskontrolle im Rahmen der Good Manufacturing Practice sind vorhanden, um zu gewährleisten, dass jeder Karton die notwendige Beschriftung inklusive der Patientenkarte enthält.

Ergebnisindikator

- Die Effektivität der Intervention wird auch anhand von Routinepharmakovigilanz und der Auswertung von Post-Marketing Reports des Differenzierungssyndroms ausgewertet werden. Dies dient der Auswertung von Trends, die eine Verzögerung im Erkennen von Symptomen oder Problemen, die in Verbindung zu einem Differenzierungssyndrom stehen, anzeigen. Eine Zusammenfassung der Bewertung wird im Gilteritinib PBRER enthalten sein.

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

Es gibt keine abweichenden Anforderungen, da die Zielpopulation der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht.

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.

Es gibt keine weiteren Informationen zu Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, die über die Angaben der Fachinformation und des RMP hinausgehen.

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

Es gibt keine abweichenden Anforderungen, da die Zielpopulation der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht.

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 Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Gilteritinib (XOSPATA) wurden der aktuellen Fachinformation, dem Risk Management Plan (RMP) sowie dem European Public Assessment Reports (EPAR) entnommen (Astellas Pharma Europe B.V. 2019, Astellas Pharma Inc. 2019).

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. Astellas Pharma Europe B.V. 2019. Fachinformation XOSPATA 40 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2019).
2. Astellas Pharma Inc. 2019. EU Risk Management Plan (RMP) Gilteritinib (XOSPATA).

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Blutchemie, inkl. Kreatinphosphokinase	„Vor Beginn der Behandlung, am Tag 15 und danach monatlich während der Dauer der Behandlung ist die Serumchemie, einschließlich der Kreatinphosphokinase, zu beurteilen.“ Abschnitt 4.2, Seite 2	ja
2	Elektrokardiographische Untersuchung	„Vor Beginn der Behandlung mit Gilteritinib, am Tag 8 und am Tag 15 des ersten Zyklus und vor Beginn der nächsten drei Behandlungsmonate ist ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).“ Abschnitt 4.2, Seite 2	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Bestimmung des FLT3-Mutationsstatus	„Vor der Einnahme von XOSPATA muss für den Patienten mit der rezidierten oder refraktären AML das Vorliegen der FMS ähnlichen (like) Tyrosinkinase 3 (FLT3) Mutation (interne Tandemduplikationen [ITD] oder Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mithilfe eines validierten Tests bestätigt worden sein.“ Abschnitt 4.2, Seite 2	ja
4	Bestimmung des Magnesium- und Kaliumwertes	„Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Risiko für eine QT-Verlängerung erhöhen. Daher sind eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie vor Beginn und während der Behandlung mit XOSPATA zu korrigieren.“ Abschnitt 4.4, Seite 5	ja
5	MRT	„Bei Patienten, die XOSPATA erhielten, wurde über ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). PRES ist eine seltene, reversible neurologische Störung, die sich durch sich rasch entwickelnde Symptome wie Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit sowie Sehstörungen und neurologischen Störungen mit oder ohne gleichzeitige Hypertonie und Bewusstseinsstörungen äußert. Wenn ein PRES vermutet wird, ist es durch eine bildgebende Untersuchung, vorzugsweise eine Magnetresonanztomographie (MRT), des Gehirns zu bestätigen. Es wird empfohlen, XOSPATA bei Patienten, die ein PRES entwickeln, abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8)“ Abschnitt 4.4, Seite 5	ja

Quelle: (Astellas Pharma Europe B.V. 2019)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Oktober 2019 (Astellas Pharma Europe B.V. 2019)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungs-positionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Nicht zutreffend, alle in Tabelle 3-25 aufgeführten Leistungen sind im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2019/Q4 (KBV 2019)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend, alle in Tabelle 3-25 aufgeführten Leistungen sind im aktuell gültigen EBM abgebildet.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Astellas Pharma Europe B.V. 2019. Fachinformation XOSPATA 40 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2019).
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2019. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2019.