



IQWiG-Berichte – Nr. 884

**Gilteritinib  
(rezidierte oder refraktäre  
akute myeloische Leukämie) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G19-20  
Version: 1.0  
Stand: 20.02.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

28.11.2019

## **Interne Auftragsnummer**

G19-20

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Nadia Abu Rajab
- Christiane Balg
- Judith Gibbert
- Astrid Seidl

**Schlagwörter:** Gilteritinib, Leukämie – Myeloische – Akute, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Gilteritinib, Leukemia – Myeloid – Acute, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>7</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	7
3.2.2 Verbrauch .....	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile .....	8
<b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>9</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>9</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>9</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>9</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>9</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>11</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient .....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AML	akute myeloische Leukämie
FLT3	FMS-like Tyrosine Kinase 3
FLT3-ITD	FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication
FLT3-TKD	FMS-like Tyrosine Kinase 3 Tyrosine Kinase Domain
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## 1 Hintergrund

Gilteritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung der rezidierten oder refraktären akuten myeloischen Leukämie (AML). Gilteritinib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).



## 2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

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

Der pU stellt die Erkrankung der AML nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Fachinformation. Demnach wird Gilteritinib angewendet bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer AML, die eine FLT3-Mutation (FMS-like-Tyrosine-Kinase-3-Mutation) aufweisen [2].

##### **3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt in 4 Berechnungsschritten die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit rezidivierter oder refraktärer AML, die eine FLT3-Mutation vorweisen. Dabei geht er wie folgt vor:

###### **1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML**

Der pU betrachtet die Fallzahlen zur Inzidenz der AML in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2014 anhand der Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) unter Verwendung des Diagnosecodes C92.0 (akute myeloische Leukämie) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) [3]. Daraus bildet er einen Mittelwert von 2830 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit AML pro Jahr.

Da in diesen Daten Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren enthalten sind, schätzt der pU mithilfe der altersspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz der AML des Jahres 2014 einen Anteil von 97,84 % und erhält somit eine Anzahl von 2769 neu erkrankten Erwachsenen mit AML.

###### **2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML und einer FLT3-Mutation**

Der pU setzt den Anteil der Erwachsenen mit AML und einer FLT3-Mutation aus 2 Anteilswerten zusammen: aus dem Anteil für interne Tandemduplikationen (FLT3-ITD) sowie aus dem Anteil derjenigen mit Punktmutationen im Aktivierungsloop der Tyrosinkinase-Domäne (FLT3-TKD).

Zur Ermittlung dieser Mutationshäufigkeiten zieht der pU Publikationen auf Basis einer unsystematischen Literaturrecherche aus Deutschland, Österreich und der Schweiz heran. Informationen zum Anteil für FLT3-ITD liefern 22 Publikationen aus den Jahren 2002 bis 2018 [4-25]. Der pU weist dabei einen ungewichteten Durchschnittswert von 22,6 % aus. Für FLT3-TKD gibt er einen ungewichteten Durchschnittswert von 6,8 % an. Er bezieht sich dabei auf 13 Publikationen aus den Jahren 2002 bis 2018 [4,5,8-10,13,16,18-21,25,26]. Anschließend

summiert der pU die mittleren Anteilswerte und weist einen Anteil von 29,4 % einer FLT3-Mutation bei Patientinnen und Patienten mit AML aus. Er überträgt diesen Anteil auf die in Schritt 1) ermittelte Inzidenz und berechnet für die weitere Herleitung der Zielpopulation eine Anzahl von 814 (Spanne: 759 bis 872 mittels eines 95 %-Konfidenzintervalls nach Clopper-Pearson) neu erkrankten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AML und einer FLT3-Mutation.

Der pU weist auf die Unsicherheit aufgrund möglicher Doppelzählungen von Patientinnen und Patienten mit beiden Mutationen (ca. 1 bis 2 % [27]) sowie aufgrund der Schwankungsbreite der Anteilswerte hin.

### **3) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML und mit einer FLT3-Mutation**

Der pU gibt an, dass nach händischer Literaturrecherche keine öffentlich zugänglichen Quellen identifiziert werden konnten, um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit FLT-3 Mutation abzuschätzen, die während oder nach einer Erstlinientherapie eine refraktäre oder rezidivierende AML aufweisen.

Daher zieht der pU eine von ihm in Auftrag gegebene Ärztebefragung aus dem Jahr 2014 heran. Dabei handelt es sich um eine internetbasierte Befragung von Hämatologen bzw. Hämatonkologen aus Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien [28]. Der pU verwendet bei der Anteilsbestimmung ausschließlich die Antworten zu AML von 30 Ärztinnen und Ärzten aus Deutschland. Demnach schätzt der pU, dass bei 47,7 % der Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation die Erkrankung auf eine Erstlinien-Chemotherapie refraktär ist und 27,6 % der Patientinnen und Patienten nach der Erstlinien-Chemotherapie ein Rezidiv erleiden. Daraus bildet der pU die Summe von 75,3 %, die er als Obergrenze ansetzt. Als Untergrenze verwendet er einen Anteil von 33,5 %, der sich auch aus dieser Befragung ableitet und den Anteil der Patientinnen und Patienten beschreibt, die eine Zweitlinien-Chemotherapie erhalten. Aus den Schätzungen der Unter- und Obergrenze leitet der pU einen mittleren Wert von 54,4 % ab. Anschließend überträgt der pU diese Anteile auf die Anzahlen aus Berechnungsschritt 2 und weist somit eine Anzahl von 443 Patientinnen und Patienten sowie eine Spanne von 254 bis 657 aus.

### **4) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU geht von einem Anteil von 87,7 % GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung aus [29,30]. Durch die Übertragung auf die in Schritt 3) ermittelten absoluten Patientenzahlen ergeben sich für die Anzahl der Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer AML, die eine FLT3-Mutation vorweisen, laut pU 389 (223 bis 576) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation kritisch zu sehen.

#### ***Zu Berechnungsschritt 1)***

Der pU legt die Schätzungen des ZfKD zur Inzidenz der AML der Jahre 2009 bis 2014 mit Datenstand vom 29.11.2017 zugrunde. Nach Einreichung des Dossiers sind aktuellere Daten des ZfKD mit Datenstand vom 31.07.2019 verfügbar. Diesen Daten liegt nun ein anderes Schätzverfahren zugrunde [31].

Anzahlen zur Inzidenz der AML lassen sich nun nicht mehr direkt aus der Datenbank des ZfKD aufrufen. Auf Basis der geschlechtsspezifischen Inzidenzen der übergeordneten Erkrankungen der Leukämien ICD-10-Codes C91 bis C95 des ZfKD [3] und mithilfe der geschlechtsspezifischen Anteile der AML an diesen Inzidenzen aus dem Bericht des RKI [31] können aktuellere Anzahlen zur Inzidenz der AML ermittelt werden. Diese liegen mit 3232 für das Jahr 2015 und 3241 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2016 zum Datenstand vom 31.07.2019 höher als die vom pU ausgewiesene durchschnittliche Anzahl von 2830 neu erkrankten Patientinnen und Patienten der Jahre 2009 bis 2014 zum Datenstand vom 29.11.2017.

#### ***Zu Berechnungsschritt 2)***

Die vom pU angesetzte Datengrundlage von 23 Publikationen ist für die Anteilsermittlung der FLT3-Mutation bei Erwachsenen mit AML mit Unsicherheit behaftet. Zum einen verwendet der pU einen ungewichteten Durchschnittswert trotz heterogener Fallzahl. Eine Berechnung einer geeigneten Spanne mithilfe der herangezogenen Anteilswerte ist an dieser Stelle angebracht. Zudem besteht Unsicherheit, da die Anteilsbestimmung nicht ausschließlich auf Daten zur refraktären und rezidivierenden AML beruht. Dies ist problematisch, da es Hinweise gibt, dass sich das Vorkommen von FLT3-Mutationen im Krankheitsverlauf ändern kann [32].

#### ***Zu Berechnungsschritt 3)***

Die Erhebung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML beruht auf einer internetbasierten Befragung von 30 Hämatologen bzw. Hämatonkologen zu ihren Patientinnen und Patienten. Aus der vom pU mitgelieferten Quelle sind nur wenige Basisinformationen zu diesen Patientinnen und Patienten als auch zu den Ärztinnen und Ärzten zu entnehmen. Daher ist die Repräsentativität des ermittelten Anteils fraglich.

Zudem berücksichtigt der pU in seiner Berechnung nicht die Patientinnen und Patienten, bei denen die Erkrankung auf eine 2. Therapielinie refraktär ist oder die nach einer 2. Therapielinie ein Rezidiv erleiden. Aufgrund des Krankheitsverlaufs dieser Patientengruppe lässt sich jedoch annehmen, dass der Anteil derer eher gering ausfällt.

### ***Zusammenfassung der Bewertung***

Die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund kritischer Anteilsberechnungen insgesamt mit Unsicherheit verbunden. Sie würde darüber hinaus höher ausfallen, wenn aktuellere Anzahlen zur Inzidenz der AML zugrunde gelegt würden.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Unter Bezugnahme der Daten des ZfKD [3] für die Jahre 2009 bis 2014 nimmt der pU an, dass die Inzidenz der AML zwischen 2020 bis 2024 innerhalb der bisher beobachteten Spanne von 2730 bis 2898 Neuerkrankungen liegen wird. Die Spanne bildet sich dabei aus der höchsten und niedrigsten Fallzahl an Neuerkrankungen innerhalb 2009 bis 2014.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU bestimmt eine Obergrenze zur Behandlungsdauer von 365 Tagen. Der Fachinformation ist zu entnehmen, die Behandlung mit Gilteritinib „so lange fortzusetzen, wie ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht oder bis es zu einer nicht akzeptablen Toxizität kommt“ [2]. Die Obergrenze zur Behandlungsdauer ist plausibel.

Der pU setzt zusätzlich eine Untergrenze zur Behandlungsdauer von 180 (6-mal 30) Tagen an. In diesem Zusammenhang verweist er auf die Empfehlung der Fachinformation die Weiterbehandlung von Gilteritinib „mit der verschriebenen Dosis für bis zu sechs Monaten in Betracht zu ziehen, da ein Ansprechen auch verzögert eintreten kann“ [2].

Es wird ausschließlich die Behandlungsdauer von 365 Tagen bewertet, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer für eine spezielle Patientengruppe kürzer sein kann. Es gilt, wenn in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben wird, ist als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr anzunehmen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Gilteritinib entsprechen der Fachinformation [2]. Die übliche Dosis beträgt 1-mal täglich 120 mg Gilteritinib (3 Tabletten zu je 40 mg).

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Gilteritinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2019, der erstmaligen Listung, wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die Fachinformation empfiehlt während der Dauer der Behandlung mit Gilteritinib die Serumchemie einschließlich Kreatinphosphokinase und vor der Behandlung das Vorliegen der FLT3-Mutation zu überprüfen [2]. Der pU argumentiert, dass die Überprüfung der Serumchemie und des Mutationsstatus Teil der Routinediagnostik sei und die Kosten daher nicht dargestellt werden.

Andererseits stellt er Kosten für ein Elektrokardiogramm dar, das nur vor Beginn sowie in den ersten 4 Monaten der Behandlung empfohlen wird. Bei einer kontinuierlichen Behandlung werden die Kosten, die ausschließlich im 1. Behandlungsjahr anfallen, nicht berücksichtigt.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Gilteritinib bei einer Behandlungsdauer von 1 Jahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 279 498,63 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass eine quantitative Aussage zum Versorgungsanteil von Gilteritinib nicht möglich ist. Dies begründet er damit, dass sich in der Rezidivtherapie aufgrund fehlender Überlegenheit einer definierten Therapiestrategie aktuell noch keine Standardtherapie etabliert hat. Zudem verweist der pU unter anderem auf Kontraindikationen sowie auf Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund kritischer Anteilsberechnungen insgesamt mit Unsicherheit verbunden. Sie würde darüber hinaus höher ausfallen, wenn aktuellere Anzahlen zur Inzidenz der AML zugrunde gelegt würden.

Die Jahrestherapiekosten bei einer Behandlungsdauer von 1 Jahr sind in der Größenordnung plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Gilteritinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Gilteritinib	Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen	389 (223–576)	Die vom pU ausgewiesene Anzahl in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund kritischer Anteilsberechnungen insgesamt mit Unsicherheit verbunden. Sie würde darüber hinaus höher ausfallen, wenn aktuellere Anzahlen zur Inzidenz der AML [3,31] zugrunde gelegt würden.
<p>a. Angabe des pU            AML: akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

### 4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Gilteritinib	Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen	279 498,63 €	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
<p>a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und legen eine Behandlungsdauer von 1 Jahr zugrunde.            AML: akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.



## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Astellas Pharma Europe. Fachinformation XOSPATA 40 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2019). 2019.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
4. Prassek VV, Rothenberg-Thurley M, Sauerland MC, Herold T, Janke H, Ksienzyk B et al. Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older. *Haematologica* 2018; 103(11): 1853-1861.
5. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W et al. 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* 2017; 96(12): 1993-2003.
6. Ho AD, Schetelig J, Bochtler T, Schaich M, Schäfer-Eckart K, Hänel M et al. 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* 2016; 22(3): 462-469.
7. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M, Amler S, Sauerland MC, Görlich D et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 2016; 128(5): 686-698.
8. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2209-2221.
9. Meggendorfer M, De Albuquerque A, Nadarajah N, Alpermann T, Kern W, Steuer K et al. Karyotype evolution and acquisition of FLT3 or RAS pathway alterations drive progression of myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2015; 100(12): e487-490.
10. Krauth MT, Alpermann T, Bacher U, Eder C, Dicker F, Ulke M et al. WT1 mutations are secondary events in AML, show varying frequencies and impact on prognosis between genetic subgroups. *Leukemia* 2015; 29(3): 660-667.
11. Pastore F, Dufour A, Benthaus T, Metzeler KH, Maharry KS, Schneider S et al. Combined molecular and clinical prognostic index for relapse and survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32(15): 1586-1594.

12. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, Kobbe G, Casper J, Ringhoffer M et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood* 2014; 124(23): 3441-3449.
13. Schnetzke U, Fix P, Spies-Weissart B, Schrenk K, Glaser A, Fricke HJ et al. 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* 2014; 140(8): 1391-1397.
14. Blau O, Berenstein R, Sindram A, Blau IW. Molecular analysis of different FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(1): 145-152.
15. Haferlach T, Bacher U, Alpermann T, Haferlach C, Kern W, Schnittger S. Amount of bone marrow blasts is strongly correlated to NPM1 and FLT3-ITD mutation rate in AML with normal karyotype. *Leuk Res* 2012; 36(1): 51-58.
16. Blau O, Baldus CD, Hofmann WK, Thiel G, Nolte F, Burmeister T et al. Mesenchymal stromal cells of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia patients have distinct genetic abnormalities compared with leukemic blasts. *Blood* 2011; 118(20): 5583-5592.
17. Dicker F, Haferlach C, Sundermann J, Wendland N, Weiss T, Kern W et al. Mutation analysis for RUNX1, MLL-PTD, FLT3-ITD, NPM1 and NRAS in 269 patients with MDS or secondary AML. *Leukemia* 2010; 24(8): 1528-1532.
18. Bacher U, Haferlach T, Kern W, Haferlach C, Schnittger S. A comparative study of molecular mutations in 381 patients with myelodysplastic syndrome and in 4130 patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007; 92(6): 744-752.
19. Bacher U, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T, Schoch C. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90(11): 1502-1510.
20. Kuchenbauer F, Kern W, Schoch C, Kohlmann A, Hiddemann W, Haferlach T et al. Detailed analysis of FLT3 expression levels in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90(12): 1617-1625.
21. Tiesmeier J, Müller-Tidow C, Westermann A, Czwalinna A, Hoffmann M, Krauter J et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res* 2004; 28(10): 1069-1074.
22. Fiedler W, Mesters R, Tinnefeld H, Loges S, Staib P, Duhrsen U et al. A phase 2 clinical study of SU5416 in patients with refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2003; 102(8): 2763-2767.
23. Steudel C, Wermke M, Schaich M, Schäkel U, Illmer T, Ehninger G et al. Comparative analysis of MLL partial tandem duplication and FLT3 internal tandem duplication mutations in 956 adult patients with acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37(3): 237-251.

24. Schnittger S, Schoch C, Dugas M, Kern W, Staib P, Wuchter C et al. 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* 2002; 100(1): 59-66.
25. Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002; 99(12): 4326-4335.
26. Scholl S, Krause C, Loncarevic IF, Müller R, Kunert C, Wedding U et al. Specific detection of Flt3 point mutations by highly sensitive real-time polymerase chain reaction in acute myeloid leukemia. *J Lab Clin Med* 2005; 145(6): 295-304.
27. Grafone T, Palmisano M, Nicci C, Storti S. An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: biology and treatment. *Oncol Rev* 2012; 6(1): e8.
28. Astellas Pharma Europe. Astellas AML FLT3 patient flow review and ASP2215 potential evaluation. 2014.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; Stand: März 2019. 2019.
30. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. URL: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=A48EEE87BD87860B1DBCF17185F15A46.GO\\_1\\_2?operation=previous&levelindex=3&step=2&titel=Tabellenaufbau&levelid=1569497962424&levelid=1569497936644](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=A48EEE87BD87860B1DBCF17185F15A46.GO_1_2?operation=previous&levelindex=3&step=2&titel=Tabellenaufbau&levelid=1569497962424&levelid=1569497936644).
31. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile).
32. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia* 2019; 33(2): 299-312.